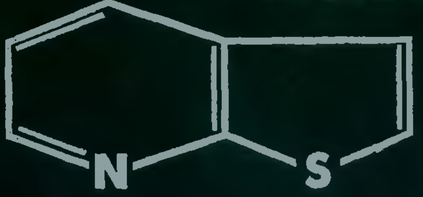
В.П. Литвинов
В.В. Доценко
С.Г. Кривоколыско

ХИМИЯ ТИЕНОПИРИДИНОВ И РОДСТВЕННЫХ СИСТЕМ



НАУКА

РОССИЙСКАЯ АКАДЕМИЯ НАУК
ИНСТИТУТ ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ им. Н.Д. ЗЕЛИНСКОГО

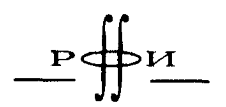
В.П. Литвинов
В.В. Доценко
С.Г. Кривоколыско

ХИМИЯ ТИЕНОПИРИДИНОВ И РОДСТВЕННЫХ СИСТЕМ



МОСКВА НАУКА 2006

УДК 547
ББК 24.2
Л64



Издание осуществляется при финансовой поддержке
Российского фонда фундаментальных исследований
по проекту № 05-03-46011

Ответственный редактор
доктор химических наук, профессор *Л.И. БЕЛЕНЬКИЙ*

Рецензент
доктор химических наук, профессор *В.Г. ГРАНИК*

Литвинов В.П.

Химия тиенопиридинов и родственных систем / В.П. Литвинов, В.В. Доценко, С.Г. Кривокольіско ; [отв. ред. Л.И. Беленький] ; Ин-т органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН. – М. : Наука, 2006. – 407 с. – ISBN 5-02-033674-2 (в пер.).

В монографии впервые проанализировано современное состояние (методы синтеза, реакционная способность, биологическая активность) и перспективы развития химии тиенопиридинов, а также других пиридинов, аннелированных с трех-восьмичленными серусодержащими гетероциклами. Кроме того, обсуждены данные по производным пиридина, содержащим атом серы в мостиковом фрагменте и спиросочлененные конденсированные пиридины. Прогрессирующий интерес к этим гетероциклическим системам обусловлен их необычайно широкой практической полезностью, прежде всего разнообразными видами биологической активности.

Для исследователей, работающих в области органической и биоорганической химии, студентов, аспирантов, специализирующихся в данных областях науки.

По сети "Академкнига"

ISBN 5-02-033674-2

Посвящается памяти профессора
Алексея Николаевича Коста
(1915–1979 гг.)

ВВЕДЕНИЕ

Гетероциклические соединения на протяжении всей истории развития органической химии постоянно находятся в центре внимания исследователей – на их долю приходится около 80% всех публикаций по этой области химии, что связано прежде всего с широким спектром биологической активности их производных и другими видами практического применения. Как отмечено в статье профессора Э. Лукевица, посвященной 150-летию химии пиридина [1], в конце прошлого столетия из 1500 наиболее регулярно применяемых медицинских препаратов свыше 10% приходится на долю соединений, имеющих пиридиновое или пиперидиновое кольцо. Среди них: витамины (B_3, B_6, PP), анальгетики, аналептики, антиаритмики, антисептики, антидепрессанты, спазмолитики, нейролептики, транквилизаторы; препараты антигипертензивного, антигистаминного, антипаркинсонического, диуретического, противовоспалительного, противотуберкулезного, противоопухолевого, противорвотного и многих других видов действия. В недавно опубликованной монографии [2] констатируется, что пиридин и его гомологи относятся к числу важнейших синтонов тонкого и промышленного органического синтеза, которые благодаря своим ценным свойствам широко применяются в химической, нефтехимической, фармацевтической промышленности, а также в производстве продуктов малотоннажной химии – красителей, лекарственных препаратов, средств химической защиты растений, поверхностно-активных веществ, ингибиторов кислотной коррозии, ионообменных смол, селективных сорбентов и экстрагентов (см., например, [3–12]). Среди них конденсированные пиридинсодержащие системы, с точки зрения физиологического действия, зачастую представляют значительно больший интерес, чем составляющие их соответствующие моноциклические соединения. Решающую роль при этом играет возникновение качественно новых свойств аннелированной молекулы, увеличение возможности изменения фармакофорных групп в различных положениях, а также способность взаимодействовать с более широким кругом рецепторов, находящихся в различных конформациях. Кроме того, эти факторы дополняются вариациями структуры молекулы в результате аннелирования различными положениями отдельных гетероциклических фрагментов. Среди таких гетероциклических систем особое место занимают серусодержащие конденсированные пиридины. Это обусловлено в равной степени как уникальными химическими свойствами подобных веществ, так и чисто утилитарными ин-

тересами – возможностью использования их в повседневной практике. Широкий спектр фармакологического действия конденсированных соединений, содержащих аннелированные фрагменты пиридина и серусодержащего гетероцикла, включает кардиотоническую, нейротропную, фунгицидную, бактерицидную, антивирусную (в том числе антиСПИДовую), противосудорожную и многие другие виды активности; получение таких препаратов зачастую предполагает разработку и использование нетривиальных синтетических методов и приемов. Повышенное внимание к би- и полициклическим производным серусодержащих пиридинов в той или иной форме нашло отражение в большом количестве обзорных работ [13–52] и ряде монографий [53–55]. Тем не менее, до настоящего времени систематизация материала в данной области химии носила исключительно узкотематический характер. Постоянное появление новых классов соединений и заметный ежегодный рост числа публикаций, касающихся синтеза и свойств конденсированных серусодержащих пиридинов, привели нас к необходимости интегрированного обобщения имеющейся информации. В настоящей работе впервые предпринята попытка решения этой проблемы: проанализированы данные – преимущественно за последние 10–12 лет – по синтезу, реакционной способности и биологической активности тиенопиридинов и родственных структур. Материал систематизирован следующим образом: крупные разделы выделены в соответствии с типом "родительской" гетероциклической структуры, производными которой являются рассматриваемые соединения, тогда как внутри разделов за основу классификации взят способ построения серусодержащей полициклической системы. Такой подход нам представляется наиболее удобным и целесообразным.

Глава 1
ТИЕНОПИРИДИНЫ И РОДСТВЕННЫЕ СТРУКТУРЫ

Среди многообразия конденсированных структур, содержащих фрагменты пиридина и *S*-содержащего пятичленного гетероцикла, самым изученным и многочисленным классом соединений несомненно являются тиенопиридины. Помимо обзоров, уделяющих основное внимание синтезу и свойствам производных этой гетероциклической системы [13–16, 21, 25, 27, 28, 31, 32, 34–36, 38, 47, 51, 52], имеются работы, посвященные общим вопросам химии тиенопиридинов. Последним достижением в этой области является монография [53], рассматривающая аминотиено[2,3-*b*]пиридины как исходные вещества для синтеза полигетероароматических систем. Осуществлен сравнительный анализ физико-химических свойств ароматических тиенопиридинов и их бензопиридиновых и бензотиофеновых изостеров [44]. В обзорной работе по химии тиенохинолинов [22] охвачена литература до 1991 года. Информация по вопросам синтеза, превращениям и фармакологическим свойствам тиенопиридинов представлена в обзоре [23]. Получение и реакции соединений этого класса также описаны в работе [56]. Помимо того, следует отметить и более ранние попытки систематизации данных по фундаментальным свойствам всех региоизомерных тиенопиридинов [57, 58]. Химия [2,3-*b*]-изомера как продукта циклизации производных 3-цианопиридин-2(1H)-тиона освещена в ряде публикаций [25, 48, 59–73].

Известно шесть изомерных тиенопиридиновых структур с различным типом аннелирования: тиено[2,3-*b*]пиридин **1**, тиено[3,2-*b*]пиридин **2**, тиено[2,3-*c*]пиридин **3**, тиено[3,2-*c*]пиридин **4**, тиено[3,4-*b*]пиридин **5** и тиено[3,4-*c*]пиридин **6**. Из них наиболее изучены первые четыре изомерные структуры; сведения о "изоструктурах" **5, 6** носят ограниченный и не систематический характер.

1 **2** **3** **4** **5** **6**

1.1. ТИЕНО[2,3-*b*]ПИРИДИНЫ

Первое упоминание о тиено[2,3-*b*]пиридинах (и о тиенопиридинах вообще) ориентировочно относится к 1913 году [74, 75]. Сейчас, по прошествии более чем девяноста лет, можно констатировать, что наиболее изученной является химия именно [2,3-*b*]-изомера. Это вызвано, прежде всего, боль-

шой практической значимостью многих производных тиено[2,3-*b*]пиридина для фармацевтической промышленности. Ранее фармакологические свойства тиенопиридинов подробно рассматривались в обзорной работе [23]. Спектр биологического действия этого класса соединений довольно обширен и включает в себя противовоспалительный [76–82], антидепрессантный [83–85], антибактериальный и противомикробный [86–97], антивирусный [98, 99] и противоопухолевый [100, 101] виды активности. Помимо того, среди тиено[2,3-*b*]пиридинов и их производных обнаружены препараты для лечения остеопороза [102], антагонисты тахикинина [103], ингибиторы 5-липоксигеназы с широким спектром действия [104], антагонисты гонадотропинвысвобождающего гормона (GnRH) [105–111], вазодиляторы [113–114], ингибиторы ацетилхолинэстеразы [115], ингибиторы атеросклеротического утолщения стенок коронарных артерий [116, 117], гербициды [118], аллостерические модуляторы аденозиновых рецепторов [119, 120], ингибиторы теломеразы [121, 122], антиконвульсанты и мутагены [123], препараты для лечения дисмнезии [124, 125], модуляторы активности эндотелина [126, 127], ингибиторы образования пролактина [128, 129], агенты для лечения ревматизма и аутоиммунных заболеваний [130], ингибиторы обильного высвобождения глутамата из клеток мозга [131], препараты с антипсихотическим действием [132], средства для лечения болезни Альцгеймера [133–136], ингибиторы протеин-тирозин-фосфатаз с широким спектром действия [137], а также лиганды рецепторов γ-аминомасляной кислоты головного мозга [138].

Не последнюю роль в развитии химии тиено[2,3-*b*]пиридина и конденсированных аналогов сыграло наличие ряда изящных и препаративно удобных методов их синтеза, включающих два подхода: замыкание тиофенового цикла, исходя из производных пиридина, и замыкание пиридинового цикла на основе производных тиофенового ряда.

К первому прежде всего следует отнести изомеризацию замещенных 2-алкилтио-3-цианопиридинов по Торпу. К числу достоинств этого подхода следует отнести доступность и вариабельность исходных 3-цианопиридин-2(1H)-тионов 7, возможность применения "*one-pot*" процедуры и высокие выходы конечных продуктов. Механизм данного превращения может быть представлен следующей схемой [48, 54]:

R, R1, R2, CN, N, H, S — 7 —($HalCH_2Z$)→ R, R1, R2, CN, N, SCH_2Z — 8 ⇌(B / $-BH^+$) R, R1, R2, N, $\overline{S}CHZ$ — 9 →

R, R1, R2, N^-, N, S, Z ⇌(BH^+ / −B) R, R1, R2, NH, N, S, Z — 10 ⇌ R, R1, R2, NH_2, N, S, Z — 11

где Z – электроноакцепторная группа; B – основание.

Основным фактором, влияющим на скорость циклизации, является электроноакцепторный эффект заместителя Z, определяющий стабильность и концентрацию карбаниона **9**. Таутомерное равновесие **10** $\rightleftarrows$ **11** полностью смещено в сторону аминоформы **11**. Эмпирически установлено, что ряд активностей акцепторных заместителей Z выглядит следующим образом [13, 48]:

$$NO_2 > ArC(O) > CN > COOR > C(O)NH_2 > H.$$

Ранее были описаны некоторые общие препаративные аспекты циклизации – выбор катализаторов, растворителей и т.п. [13, 48]. Тем не менее, за последние годы в литературе появилось много новых примеров использования реакции Торпа в синтезе производных тиенопиридина, поэтому возникла необходимость в дополнении и обобщении имеющейся информации.

Условия проведения реакции могут изменяться в довольно широких пределах. Как правило, циклизация протекает в основной среде; реже применяется кислотный катализ. Наиболее удобными реагентами являются 10%-ный водный КОН/ДМФА, а также KOH/EtOH, K_2CO_3/EtOH, K_2CO_3/ДМФА и EtONa/EtOH. Реже используются системы Na_2CO_3/EtOH [139], K_2CO_3/ацетон [140, 141], 7% MeONa/EtOH [142], KOH/EtOH/H_2O [143], AcONa/абс.EtOH [144], Et_3N/диоксан [145], Et_3N/EtOH [146–148], Et_3N/ДМСО [95]. В данных реакциях применяют как избыточные, так и каталитические количества оснований. Иногда замыкание цикла спонтанно протекает уже при попытке алкилирования тионов **7** в присутствии эквимолярных количеств основания, при этом интермедиаты типа **8** не могут быть выделены. Как правило, синтез тиенопиридинов легко осуществляется уже при комнатной температуре, хотя в некоторых случаях используют нагревание. Известны примеры циклизации в кипящем пиридине [140, 149], а также в условиях межфазного катализа (МФК) [150, 151] с использованием $Bu_4N^+Br^-$.

Ниже рассмотрен ряд нестандартных примеров синтеза тиено[2,3-*b*]пиридинов, носящих более частный характер. Так, следует отметить метод, основанный на катодном электролизе этилтиогликолята в присутствии 2-хлор-3-цианопиридина **12**, который приводит к образованию продукта циклоконденсации **13** [152]. Применение такого подхода особенно целесообразно при получении веществ, неустойчивых в щелочной среде.

Me–O–CH2 ... CN, Me, N, Cl — **12**

$\xrightarrow[Et_4NBr,\ абс.\ MeCN,\ Ar,\ 20°C]{HSCH_2COOEt}$

Me–O–CH2, NH2, COOEt, Me, N, S — **13** (62%)

Показано [153, 154], что гидразинолиз эфира **14** может сопровождаться циклизацией по Торпу – наряду с ожидаемыми гидразидами **15** были получены их циклические изомеры **16**.

$N_2H_4 \cdot H_2O$, абс. EtOH, кипяч. 3 ч: 14 → 15 + 16 (1 : 1)

В аналогичных условиях из эфира **17** получен только линейный продукт конденсации **18**. Однако, при проведении данной реакции в отсутствие растворителя или при кипячении соединения **18** в пиридине был получен соответствующий тиено[2,3-*b*]бензо[*h*]хинолин **19**.

17 → 18: 1 экв. $NH_2NH_2 \cdot H_2O$, абс. EtOH, кипяч. 3 ч

17 → 19: 30 экв. $NH_2NH_2 \cdot H_2O$, сплавл., 3 ч, 90%

18 → 19: $NH_2NH_2 \cdot H_2O$, Py, кипяч., 2 ч, 83%

Заместитель Z, гарантирующий достаточную CH-кислотность фрагмента $S-CH_2-Z$ молекулы соединения **8** и стабилизирующий анион **9**, обычно представляет собой π-акцептор. Единственный на текущий момент пример реакции, протекающей при содействии σ-акцептора (фрагмент карборана), описан в работе [155]. Предложен [156] необычный вариант замыкания тиофенового цикла по Торпу: 3-(β-цианоэтилтио)изохинолин **20** в присутствии основания превращается в тиеноизохинолин **21**, однако это нуждается в дополнительном уточнении.

20 → 21 (45%): NaH, PhH

Обычно циклизация по Торпу сопровождается достаточно высокими выходами конечных продуктов. Однако, обработка пиридиниевой соли **22** метилатом натрия приводит к разложению исходного вещества; тиенопиридин **23** обнаружен лишь в следовых количествах [157].

Авторами работы [158] на примере соединения **24**, содержащего два электрофильных центра, показана региоселективность реакции Торпа. Выбор между альтернативными структурами **25** и **26** сделан на основании измерения ядерного эффекта Оверхаузера.

Исходя из строения исходных реагентов, можно выделить несколько основных путей образования тиофенового цикла по Торпу (А–Б):

А. Тиено[2,3-*b*]пиридины **11** образуются при изомеризации 2-алкилтио-3-цианопиридинов типа **8**, которые традиционно получают, исходя из 3-цианопиридин-2(1*H*)-тионов **7** (или соответствующих им тиолатов) и алкилирующего агента, содержащего электроноакцепторный заместитель в α-положении по отношению к атому галогена. Часто применяют другую модификацию данного метода – указанную циклизацию проводят без промежуточного выделения структур, подобных сульфидам **8**, что позволяет в большинстве случаев увеличить выход конечного продукта реакции.

Б. Исходным материалом служат 2-хлор-3-цианопиридины **27** и производные тиогликолевой кислоты. В этом случае первоначально происходит нуклеофильное замещение, с последующим замыканием тиофенового цикла в условиях основного катализа.

В. Формирование бициклической тиенопиридиновой системы происходит из разнообразных ациклических предшественников в результате поликомпонентного "*one-pot*" процесса.

Наиболее распространенным является метод А. Таким образом были получены тиено[2,3-*b*]пиридины [86, 91, 92, 121, 122, 140, 141, 143, 145–153, 155, 157–274], а также их родственные системы – производные хинолина [143, 144, 270–281], циклопентано[*b*]пиридина (пириндина) [93, 242, 253, 271, 272, 282, 283], изохинолина [142, 145, 149, 269, 284–286], бензо[*h*]хинолина [154, 287, 288], 1,6-нафтиридина [147, 289–292], тиено[2,3-*h*]хинолина [293], пирано- [290, 294] и тиопирано[3,4-*e*]пиридина [290], пирано- [286, 295–298] и тиопирано[4,3-*d*]пиридина [286, 298], 4,5- [285] и 5,6-циклоалкилиденпиридина [147, 253, 283], бензо[*f*]изохинолина [299, 300], бензотиопирано[2,3-*d*]пиридина [238] и 2,7-нафтиридина [286, 298, 301, 302]. Алкилирование 2,7-димеркапто-1,8-нафтиридина **28** в условиях межфазного катализа (МФК) привело к образованию дитиенонафтиридина **29** [150].

где R = COOEt, CN, $CONH_2$, Bz.

Производные пирроло[3,4-*f*]тиено[2,3-*b*]хинолина **30** были синтезированы из пиридин-2(1*H*)-тионов **31** и малеинимидов **32** в несколько стадий, с привлечением таких методологий формирования циклических систем, как циклизация по Торпу и [4 + 2]-циклоприсоединение по Дильсу–Альдеру [303].

где R, Ar = Ph, 4-$MeOC_6H_4$, 4-ClC_6H_4; (**32**) =

Недавно предложен [304] метод синтеза производных тиено[2,3-*b*]индено[2,1-*e*]пиридиновой системы **33** по Торпу, исходя из тионов **34**. Следует отметить, что эти соединения были получены, причем тем же самым способом, тремя годами ранее [305]. Последняя работа также не является оригинальной – это превращение было описано в 1990 г. [306].

34 → (HalCH$_2$R, EtONa, EtOH) → **33** (72–85%)

где R = COOEt, Bz, $CONH_2$.

2-Алкилтио-1,5-нафтиридины **35** в условиях реакции Торпа изомеризуются в соответствующие тиенопиридохинуклидины **36** [274, 307].

35 → (KOH, ДМФА) → **36**

где R = H, Ar; R^1 = CN, $C(NH_2)=N(CN)$.

Имеются сведения [308] о получении тиено[2,3-*b*]пиридинов, аннелированных с 5-α-андростановым фрагментом. Химия стероидов, конденсированных с пиридинами (в том числе и вышеупомянутого типа) рассмотрена в обзоре [50] по состоянию на 1989 год.

Весьма интересным представляется вопрос синтеза частично гидрированных тиенопиридинов с использованием методологии Торпа. Исходными реагентами служат тетрагидро- или 1,4-дигидропиридин-2-тиолаты, соответствующие им пиридинтионы или их S-алкилпроизводные. В случае тетрагидропроизводных **37** реакция протекает с сохранением первоначальной насыщенной структуры и, как правило, без заметных осложнений; конечными продуктами являются лактамы **38** [161, 165, 221, 241, 266–268].

$\xrightarrow[\text{KOH, Et}_3\text{N, или EtONa}]{\text{HalCH}_2\text{C(O)R}^2}$

37 **38**

где R = H, Ar, Het; R^1 = H, CN, COOEt; R^2 = NH_2, Ar, Het.

Дигидропиридиновые аналоги реагируют не столь однозначно. Так, циклизация 3,4-дигидропиридинов **39** под действием основания сопровождается процессом ароматизации и приводит к образованию тиенопиридинов **40** [233, 258]. Однако многочисленные данные по синтезу производных частично гидрированных пиридин-2(1*H*)-тионов и их производных, представленные в обзорах [25, 27, 48], позволяют сделать заключение об ошибочности предложенной 3,4-дигидропиридиновой структуры соединений **39** – им следует приписать строение 1,4-дигидроизомера.

$\xrightarrow[\text{MeOH или EtOH}]{\text{KOH}}$

39 **40**

где X = O, S; R = Ac, Bz, OH.

В ряде работ были рассмотрены превращения 2-алкилтио-1, 4-дигидропиридинов **41** в условиях изомеризации по Торпу. Эти соединения легко образуются в результате алкилирования пиридинтионов **42** или соответствующих тиолатов **43** и могут быть введены в реакцию без их предварительного выделения. В качестве единственных конечных продуктов циклизации получены как 4,7-дигидротиено[2,3-*b*]пиридины **44** [185, 214, 216, 243–245, 277], так и их ароматические аналоги **11** [167, 172, 215, 217, 224, 227], образующиеся, очевидно, вследствие окисления гидрированной пиридиновой системы кислородом воздуха. Условия, вызывающие изменение направления реакции в сторону образования соединений **11**, достоверно не определены. Вероятнее всего, на устойчивость структур типа **44** к окислению *in situ* влияет совокупность ряда факторов – строение заместителей в пиридиновом кольце, особенно в положении 4, природа растворителя, температура протекания

реакции, тип катализатора, строение алкилирующего агента. Тем не менее, на основании имеющихся в настоящее время данных однозначно вывести общие закономерности циклизации дигидропиридинов **41** не представляется возможным, для решения этого вопроса необходимы дополнительные исследования.

где R = Me, Ar, Het; R^1 = C(O)NHAr, COOEt, Ac, CN; R^2 = Me, NH_2; $R^1 + R^2 = C(O)CH_2CMe_2CH_2$; Z = CN, COOEt, $CONH_2$, $C(NCN)NH_2$, C(O)Ar, C(O)NHAr.

2-Хлор-1,3-дикарбонильные соединения **45** достаточно часто используются в синтезе тиенопиридиновых систем. Так, алкилирование пиридин-2(1*H*)-тионов **7** α-хлорацетоуксусным эфиром или 3-хлорпентан-2,4-дионом приводит к сульфидам **46**; циклизация последних под действием КОН, метилата натрия [252] или кипящей уксусной кислоты [257] сопровождается дезацетилированием и приводит к образованию соединений **47** [173, 182, 252, 259–262].

где R = Ar, Het; R^1= H, COOEt; R^2 = Me, Ph, CH=CHPh; X = COOEt, Ac; (*а*) 10% KOH, EtOH; (*б*) MeONa, MeOH; (*в*) AcOH, Δ.

Аналогично в результате взаимодействия пиридона **48** с хлоридами **45** и последующей щелочной обработки выделены 5,6-дигидротиено[2,3-*b*]пиридины **49** [263]. Тем не менее, принимая во внимание данные других работ в области химии серусодержащих пиридин-2(1*H*)-онов [65, 243], образование структур типа **49** в данных условиях представляется маловероятным.

где X = COOEt, Ac.

В некоторых случаях наблюдается аномальное протекание описанной реакции: обработка меркаптопиридина **50** α-хлорацетоуксусным эфиром в пиридине вместо продуктов отщепления ацетильной группы типа **47** приводит к 3-имино-2,3-дигидротиенопиридинам **51** [140, 255]. Путем гидразинолиза последних с высокими выходами получены спиропроизводные **52**.

где Ar = Ph, 4-ClC_6H_4, 4-$MeOC_6H_4$, 4-$NO_2C_6H_4$.

Сульфид **53** в присутствии гидроксида калия в метаноле подвергается циклизации с образованием 2,3-дигидротиено[2,3-*b*]пиридина **54** [233].

Соединения **55**, продукты анодного монофторирования алкилтиопиридинов, в зависимости от условий образуют различные производные 2,3-дигидротиено[2,3-*b*]пиридина [193, 194]. Так, обработка поташом в MeCN приводит к иминотиофенам **56** и **57**, аналогичное взаимодействие в спирте – к бициклу **58** или фторированному тиенопиридину **59**. Выдерживание имина **56** в этаноле при комнатной температуре также приводит к соединению **58**.

Однако, при замене цианогруппы на этоксикарбонильную в результате сольволиза образуется дегидрированная структура **59**.

EtOH, комнатная температура, 30 мин; 70%

56 (70%) — **58** (60%)

K_2CO_3; MeCN, комнатная температура, 1 ч

55

K_2CO_3; EtOH, комнатная температура, 1–3 ч

EtOH; 60%

57 (60%) — **59** (60–90%)

где R = Me, Ph; R[1] = CN, COOEt, Ac.

Подход Б, основанный на замещении атома галогена серусодержащим нуклеофилом в ряду 2-хлор-3-цианопиридинов **27**, с последующей циклизацией по Торпу, применяется реже [83–85, 95, 139, 152, 291, 309–323]. Очевидно, причиной тому служит меньшая доступность и вариабельность S-нуклеофилов – производных тиогликолевой кислоты, в сравнении с многообразием алкилирующих агентов, используемых в методе А. Другим немаловажным фактором является наличие удобных методов синтеза тионов **7** и 2-алкилтиопиридинов **8**, которые служат исходным материалом для синтеза тиено[2,3-*b*]пиридиновой системы в альтернативных подходах. К тому же, при сопоставимых выходах конечных продуктов метод Б в целом требует проведения циклизации в более жестких условиях. Как правило, для получения тиенопиридинов смесь хлорида **27** и производного тиогликолевой кислоты (обычно эфира) длительное время кипятят в EtOH или MeOH в присутствии избытка основания. В качестве последнего могут быть использованы MeONa [309], EtONa [290, 310, 311], Na_2CO_3 [139, 311], K_2CO_3 [312]. Уменьшение продолжительности нагревания [312], проведение реакции в системе AcONa–EtOH при комнатной температуре [313, 314], в ДМФА в присутствии KOH [315] или K_2CO_3 [316] позволяет выделить линейные интермедиаты типа **8**, которые циклизуют под действием EtONa в горячем этаноле. Тем не менее, в работе [317] показано, что в некоторых случаях даже в относительно мягких условиях (K_2CO_3, ДМФА, 60 °C) протекает спонтанная циклизация, и промежуточный сульфид **8** получить не удается. Предположительно, возможность выделения последнего определяется степенью электрофильности цианогруппы в положении 3 пиридинового ядра.

Авторами работы [322] описана интересная зависимость региоселективности *S*-нуклеофильной атаки молекулы бензонафтиридина **60** от условий реакции. Так, в результате взаимодействия соединения **60** с этилтиогликолятом в системе K_2CO_3–Pr^iOH при нагревании образуется производное тиенобензонафтиридина **61**, а в отсутствие основания при комнатной температуре – аддукт **62**.

HSCH₂COOEt

где (*а*) K_2CO_3, Pr^iOH, кипяч.; 1,5 ч, 83%; (*б*) Pr^iOH, 20 °С, 72 ч, 93%.

В качестве нуклеофугного фрагмента в описываемых реакциях может выступать не только атом хлора. Так, хлорид пиридиния **63** реагирует с этилтиогликолятом с отщеплением пиридина и образованием сульфида **64**, изомеризация которого в тиенопиридин **65** протекает в условиях реакции Торпа [323].

$HSCH_2COOEt$, Et_3N или AcONa

Описаны единичные примеры реализации подхода *c* в синтезе тиено[2,3-*b*]пиридинов. В этом случае синтез исходного 3-цианопиридин-2(1*H*)-тиона, его S-алкилирование и циклизация интермедиата протекают в условиях многокомпонентного "*one-pot*" процесса. Так, взаимодействие тиоамидов **66** с 1-(4-морфолино)циклогексеном (**67**) в абсолютном этаноле, последующая обработка реакционной смеси двукратным избытком KOH и затем α-бромкетонами приводит к образованию тиенохинолинов **68** [276].

R = 2-(5-Ph-фурил), 2-тиенил; Ar = 4-ClC_6H_4; 4-MeC_6H_4; (*а*) EtOH, 20 °C, 4 ч; (*б*) 10% KOH (2 экв.), EtOH; (*в*) $ArC(O)CH_2Br$, EtOH.

Замещенный тиенопиридин **69** получен с хорошим выходом конденсацией цианотиоацетамида (**70**), енаминокетона **71** и фенацилбромида [324].

где Bt = 1H-бензотриазол-1-ил. (*а*) EtONa; (*б*) $BrCH_2Bz$, пиридин.

Предложен [112, 113, 325] достаточно простой метод синтеза производных тиеноизохинолина **72**, обладающих сосудорасширяющим действием, основывающийся на многокомпонентной "*one-pot*" конденсации метилового эфира (2-цианометил)бензойной кислоты (**73**), фенилизотиоцианата и метилбромацетата под действием гидрида натрия. Аналогичным способом из соответствующего тиофен-2-карбоксилата **74** были получены [112, 113] производные дитиено[2,3-*b*: 3,2-*d*]пиридина **75**.

73 (X = CH=CH)
74 (X = S)

72 (X = CH=CH)
75 (X = S)

где (*а*) PhNCS, ТГФ, NaH, N_2, 20 °C, 1 ч; (*б*) $BrCH_2COOMe$, 1 ч; (*в*) NaH, 1 ч.

Близким к синтезу тиеноазинов по Торпу является метод, основанный на циклизации 2-алкилтиозамещенных производных никотиновых кислот (чаще всего эфиров или амидов) или их конденсированных аналогов. Данная реакция приводит к 3-гидрокситиенопиридинам и формально является част-

ным случаем конденсации Дикмана. Так, из меркаптохинолона **76** в две стадии было получено тиенопроизводное **77**, обладающее противомикробным и противоопухолевым действием [326].

где (*а*) $BrCH_2CN$, ТГФ/H_2O (1 : 2), $NaHCO_3$, 20 °C, 30 мин; (*б*) ТГФ/H_2O (1 : 3), $NaHCO_3$, 60 °C, 30 мин.

Ряд примеров получения тиено[2,3-*b*]пиридинов с фунгицидными свойствами, исходя из производных 2-(алкилтио)никотиновых кислот, описан в патенте [327]; в частности, промотируемая сильным основанием внутримолекулярная циклоконденсация никотината **78** приводит к образованию тиенопиридина **79**.

В результате обработки метил-2-(3-R-бензилтио)никотинатов **80** гидридом натрия удалось получить тиенопиридины **81** – полупродукты синтеза препаратов с противовоспалительным, антиаллергическим, противоастматическим и другими видами действия [104].

где R = H, MeO; NMP = N-метилпирролидин-2-он.

Замыкание тиофенового кольца может также протекать и в кислой среде. Так, удобным агентом для циклизации 2-(бензоилметилтио)никотиновой кислоты (**82**) является полифосфорная кислота ПФК при 100 °C. Полученный таким образом 2-бензоил-3-гидрокситиено[2,3-*b*]пиридин (**83**) может быть использован в качестве средства для лечения остеопороза [328].

В работе [329] предложен оригинальный подход к синтезу 3-гидрокси-тиено[2,3-*b*]пиридинов, основанный на циклизации 2-бензилтиопиридин-3-карбоксамидов. Таким способом, исходя из амидов **84**, с хорошими выходами был получен тиенопиридин **85**.

Bu^tOK, ДМФА; 25°C, 15 мин

84 → **85** (77–80%)

где R = Me, Ph.

Аналогичным образом протекает внутримолекулярная циклоконденсация замещенного никотинамида **86**; конечный продукт, 3-гидрокси-2-карбамоил-5-(пирид-4′-ил)тиено[2,3-*b*]пиридин (**87**), получен с высоким выходом после подкисления реакционной смеси HCl [330].

1) EtONa, EtOH, кипяч.; 2) HCl, EtOH, 0 °C

86 → **87** (77%)

где Py – 4-пиридил.

Согласно данным большинства работ, тиено[2,3-*b*]пиридины, синтезированные с помощью обсужденных выше подходов, существуют исключительно в енольной таутомерной форме. Тем не менее, продуктам циклизации никотинатов **88** по Дикману приписывается строение 2-метоксикарбонил-3-оксо-2,3-дигидротиенопиридинов **89** [331]. Метилирование полученных кетоэфиров диазометаном приводит к образованию 3-метоксипроизводных **90**, по-видимому, через енольную форму соединений **89**.

MeONa / MeOH; CH_2N_2

88 → **89** (53–56%) → **90** (82–86%)

где R = Me, R = H; R = H, R = Me.

Введение в реакции циклоконденсации 2-алкилтиопиридинов, имеющих ацильный заместитель в положении 3, позволяет получать тиенопиридины,

труднодоступные при использовании традиционных методов аннелирования тиофенового цикла. Так, показано [332], что алкилирование пиридин-2(1*H*)-тиона **91** *п*-бромфенацилбромидом в присутствии избытка щелочи сопровождается циклизацией с образованием 3-бутилтиенопиридина **92** с высоким выходом.

где (*a*) 4-$BrC_6H_4C(O)CH_2Br$, 10% KOH (2 экв.), EtOH, 60 °C.

В результате "*one-pot*" взаимодействия этилтиогликолята и дигидропиридина **93** синтезированы 3-незамещенные тиенопиридины **94**; реакция, по-видимому, первоначально протекает через нуклеофильное замещение атома хлора с последующей внутримолекулярной конденсацией [333].

Аналогично из 3-теноил-2-хлорпиридина (**95**) и метилтиогликолята получен 2,3-дизамещенный тиенопиридин **96** [102]. Последний и подобные ему соединения пригодны для лечения остеопороза [102], а также могут быть использованы в качестве иммуностимулятов и противоопухолевых агентов [100].

Помимо реакции Торпа и аналогичных ей превращений, существуют и другие удобные подходы к получению производных тиено[2,3-*b*]пиридина. Среди таких альтернативных направлений синтеза тиеноазинов в первую очередь необходимо отметить результаты фундаментальных исследований профессора С. Гроновица: для получения изомерных незамещенных тиено[*b*]нафтиридинов было предложено [334, 335] два общих подхода, ос-

нованных на реакции кросс-сочетания Стилле. Первый из них [334] заключается во взаимодействии *о*-формил(триалкилстаннил)пиридинов **97–99** или ацеталя **100** с *о*-бромтиенилкарбаматами, и, в частности, с *трет*-бутил-*N*-(3-бром-2-тиенил)карбаматом **101** при катализе соединениями Pd(0) или Pd(II). Тем не менее, данный метод не является оптимальным, и выходы тиено[2,3-*b*]нафтиридинов **102–105** в ряде случаев неудовлетворительны.

97 + **101** —*a*→ **102** (9%);

98 + **101** —*a*→ **103** (48%);

99 + **101** —*a*→ **104** (14%);

100 + **101** —*б*→ **105** (44%)

где (*а*) $PdCl_2$(*dppb*), CuO, N_2, ДМФА, 100 °C; (*б*) $Pd(PPh_3)_4$, CuO, N_2, ДМФА, 100 °C, 80 мин; ($PdCl_2$(*dppb*) = дихлор(дифенилфосфинбутан)палладий (II)).

Второй подход [335] выглядит более предпочтительным. Исходными реагентами в этом случае выступают *о*-галогенпиридинкарбальдегиды **106–109** и карбамат **110**; кросс-сочетание протекает в тех же условиях, но выходы целевых продуктов заметно выше. Оба подхода универсальны и пригодны для получения региоизомерных тиенонафтиридинов.

I
CHO
N
106
+
SnMe$_3$
S
NHCO$_2$t-Bu
110
а

I
CHO
N
107
+ 110
а

CHO
Br
N
108
+ 110
б

CHO
N
Br
109
+ 110
б

N
S
N
102 (69%)
103 (59%)
104 (53%)
105 (65%)

где (*а*) $PdCl_2$(*dppb*), N_2, ДМФА, 100 °С, 2 ч; (*б*) $PdCl_2$(*dppb*), CuO, N_2, ДМФА, 100 °С, 2 ч.

Весьма перспективным является метод, с помощью которого удалось получить производные четырех из шести возможных тиенопиридинов [336–338]. В частности, синтез производных [2,3-*b*]-изомера **111, 112** предполагает взаимодействие 2-хлор-3-(цианометил)пиридина (**113**) и этил 2-хлор-3-пиридилацетата (**114**) с гетерокумуленами – сероуглеродом и фенилизотиоцианатом; реакция протекает через стадию образования соответствующих дианионов **115** и **116** с последующей циклизацией посредством внутримолекулярного нуклеофильного замещения атома хлора.

X
N
Cl
113 (X = CN)
114 (X = COOEt)

PhNCS, N_2, NaH,
ДМСО, 100°С
X
$\bar{N}$Ph
S^-
N
Cl
115
MeI
X
NHPh
N
S
111
X = CN (20%)
X = COOEt (67%)

CS_2, N_2, NaH,
ДМСО, *t*°
X
S^-
S^-
N
Cl
116
MeI
X
SCH_3
N
S
112
X = CN (43%)
X = COOEt (36%)

2-(Пирид-3-ил)тиено[2,3-*b*]пиридин (**117**) обнаружен в составе сложной многокомпонентной смеси продуктов термического взаимодействия 3-пиколина (**118**) и серы [339]. Помимо соединения **117**, из растворимой фракции также выделены вещества, идентифицированные как тиепино[3,2-*c*]пиридин **119** и тиепино[2,3-*b*]пиридин **120**.

S_8, Ar, кипяч., 48 ч

118 **117** **119**

120

где R – 3-пиридил.

И хотя получение тиено[2,3-*b*]хинолинов из фуранкарбоксанилидов известно с конца 70-х годов прошлого века [340], рассматривающая этот метод синтеза работа [341] индийских ученых несомненно заслуживает внимания. Так, взаимодействие 4,5-дигидрофуран-3-карбоксанилида (**121**) с декасульфидом тетрафосфора приводит к образованию дигидротиенохинолина **122**, последующая обработка которого *N*-бромсукцинимидом (NBS) и дегидробромирование под действием 1, 8-диазабицикло[5,4,0]ундец-7-еном (DBU) дают простейший тиено[2,3-*b*]хинолин (**123**).

P_4S_{10} 1) NBS 2) DBU

121 **122** **123**

При взаимодействии тиолактамов **124** и этилбромацетата в присутствии трифенилфосфина и основания в результате ожидаемой экструзии атома серы получены циклические енаминоэфиры **125**; в то же время, при замене этилбромацетата эфирами других α-бромкарбоновых кислот вместо продуктов сульфидного сжатия по Эшенмозеру неожиданно выделены гексагидротиенопиридины **126** [342].

где R = Me, Bn; R^1 = Me, Et, Pr.

Установлено [343], что тетрафторборат диазония **127** вступает в реакцию радикальной конденсации с арилизотиоцианатами **128** с образованием бензотиено[2,3-*b*]хинолинов **129** (выход до 60%) или их смеси с изомерами **130** (выход до 21%). Авторы исследования предлагают механизм описываемого превращения, на основании которого объясняется различный выход и соотношение продуктов реакции.

где R = H, CN; X = H, MeO, Me, Cl.

В работах [344, 345] обсуждены каскадные свободнорадикальные реакции, открывающие новые пути к синтезу конденсированных тиофенов, в том числе и тиено[2,3-*b*]пиридинов. В частности, 2-бром-3-(1,3-дитиан-2-илиден)метилпиридин (**131**) в стандартных условиях генерирования радикалов претерпевает циклизацию с образованием смеси соединений **132*a*** и **132*b***.

Трехкомпонентная циклоконденсация 4-оксотетрагидроизохинолина **133**, метиленактивных нитрилов **134** и серы в присутствии каталитических количеств основания является одним из немногих известных примеров синтеза производных тиено[2,3-*b*]пиридина в условиях реакции Гевальда [346a]. Вызывает интерес тот факт, что, согласно данным ^{1}H ЯМР- и ИК-спектров, продукты реакции существуют в виде смеси таутомеров **135a** и **135b**. По мнению авто-

ров, образование иминной формы **135b** объясняется значительной затрудненностью ароматизации тиофенового кольца, которая должна произойти вследствие прототропной перегруппировки в положении 3 изохинолинового ядра.

XCH_2CN (**134a,b**), S_8, Et_2NH

EtOH, 45–60°C; 1,5 ч

133

X = CN (65%)

X = COOEt (60%)

135a **135b**

где **134: a**) X = CN; **b**) X = COOEt.

Окислительная димеризация 4-оксотиолактама **136**, существующего в виде таутомерной смеси кетонной и енольной форм (**136a** и **136b**), является специфическим методом получения частично гидрированного тиено[2,3-*b*; 5,4-c′]дипиридина **137** [346 *b, c*]. Механизм этой необычной реакции включает две стадии: термическую самоконденсацию соединения **136** и последующее окисление кислородом воздуха образовавшегося несимметричного дипиридилдитиона **138** в слабоосновной среде. Интермедиат **138**, который может быть выделен в результате плавления тиолактама **136** в инертной атмосфере, в присутствии слабонуклеофильного основания – 2,6-дихлоранилина претерпевает окисление до целевого продукта **137** [346 *c*].

136a **136b** **137**

a 72%

a 85%

б

где (*a*) 2,6-$Cl_2C_6H_3NH_2$, 140 °C, 8 ч; (*б*) 160 °C, 1 ч, Ar.

Предложена [347] простая и эффективная методика региоселективного синтеза тиено[2,3-*b*]хинолин-4(9*H*)-онов **139**. В рассматриваемом способе 4-(проп-2-инилокси)хинолин-2(1*H*)-тионы **140** подвергаются перегруппировке Кляйзена в кипящем хлорбензоле с образованием целевых продуктов с выходами 80–90%. Показаны два альтернативных варианта механизма данной реакции, которые включают на первой стадии соответственно [1,3]- или [3,3]-сигматропный сдвиг алкинильной группы.

PhCl, 132°C, 8–10 ч

140 **139**

где R = Me, Et, Ph; R^1 = H, Me.

Близкая стратегия построения тиофенового фрагмента представлена в работах [348, 349]. Так, промежуточно образующийся в результате щелочного гидролиза изотиурониевой соли **141** меркаптохинолин **142** подвергается реакции внутримолекулярной циклизации с образованием 2-дихлорметил-2,3-дигидротиенохинолинов **143** с высокими выходами.

NaOH, H_2O, pH 10, $t°$, 1ч

141

142

143 (83–87%)

где R = 6-Me, 8-Me, 6-MeO, 8-MeO; R^1 = Me или R = H; R^1 = Cl.

При попытке тиолирования бихинолина **144** (R = аллил) элементной серой вместо ожидаемого тиона **145** неожиданно было получено производное тиенохинолина **146** [350, 351]. Механизм данной реакции пока не установлен.

S_8, ДМФА; кипяч., 3 ч. R = Me, Bn → **145** (85–95%); R = аллил → **146** (40%). **144**

где Q – хинолин-2-ил.

Внутримолекулярная циклизация по Дильсу–Альдеру может быть использована в качестве метода синтеза азинов, конденсированных с тиофеновым кольцом – в том числе и тиено[2,3-*b*]пиридинов [352, 353]. Так, нагревание 1,2,4-триазина **147** в инертной среде приводит к образованию соединения **148**. Этот метод также пригоден для получения разнообразных производных тиопирано- и тиепино[2,3-*b*]пиридина [353].

147 → PhCl, N_2; кипяч., 2 ч → **148** (38%)

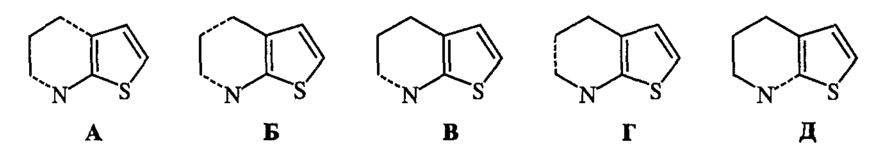
В 1994 году был опубликован оригинальный метод получения производных новой гетероциклической системы – тиено[2,3-*h*][1,6]нафтиридина [354]. Образование этой трициклической структуры протекает одностадийно через анионотропную перегруппировку Смайлса; в качестве исходных реагентов служат доступные производные никотинонитрила **149**. Предложен следующий механизм данного превращения [355]: карбанион **150**, генерируемый из нитрила **149** действием Bu^tOK, подвергается внутримолекулярной нуклеофильной перегруппировке с образованием тиолата **151**. Циклизация последнего приводит к аниону **152**, который принимает протон от *трет*-бутанола, и в результате прототропии превращается в целевой тиенонафтиридин **153**.

Впоследствии этот метод был успешно применен в синтезе замещенных тиено[2,3-*h*][1,6]нафтиридинов [355, 356] – прямых аналогов соединения **153**, и близких трициклических структур – производных фуро[3,2-*f*][1,7]нафтиридина [357], тиено[2,3-*c*][2,7]нафтиридина **154**, тиено[2,3-*c*]изохинолина **155**, [1]бензотиено[3,2-*d*]тиено[2,3-*b*]пиридина **156**, [1]бензотиено[3,2-*d*]фуро[2,3-*b*]пиридина **157**, исходя из соответствующих *о*-(ω-цианопропил(оксо)тио)(гет)арилкарбонитрилов [358].

Незамещенный тиено[2,3-*h*][1,6]нафтиридин (**105**) впервые получен [334, 335, 359, 360] с использованием реакции кросс-сочетания Стилле. Однако, производные этой "родительской" системы описаны не были. Предложенный [355] четырехстадийный синтез соединения **105** из амина **153** удобен тем, что попутно дает возможность выделить ряд неизвестных ранее замещенных тиенонафтиридинов **158–160**. Взаимодействие хлорида **159** с ω-аминоспиртами приводит к получению продуктов аммонолиза **161** и неизвестных ранее тетрациклических соединений **162**, ряд из которых обладает бронходиляторным и антиастматическим действием [361, 362].

где (*а*) HCl, кипяч., 94 ч, 89%; (*б*) $POCl_3$, кипяч., 3 ч, 76%; (*в*) H_2, 10% Pd/C, KOH, MeOH–Ph (1 : 1), 49%; (*г*) DDQ, PhH, кипяч., 3 ч, 38%; (*е*) $NH_2CH_2(CH_2)_nOH$, K_2CO_3, диоксан, кипяч., 2–4 ч, 85–92%; (*д*) $POCl_3$, кипяч., 1 ч, 82–89%.

Стратегия второго общего метода построения тиенопиридинового скелета включает замыкание пиридинового кольца на основе производных тиофенового ряда. Следует отметить, что наиболее популярные методы формирования пиридинового ядра основаны на применении производных 2-аминотиофена; ряд примеров подобного построения тиено[2,3-*b*]пиридиновой системы приведен в обзорных работах [22, 23, 47]. Все рассматриваемые пути синтеза можно разделить на несколько основных групп (А–Д), исходя из стратегии образования пиридинового фрагмента: такая условная классификация представляется нам наиболее удобной для изложения.



Стратегия А основана на применении 3-незамещенных 2-аминотиофенов или их предшественников. Ярким примером реализации подобного направления является подход, основанный на модифицированной реакции Гоулда–Джекобса. Так, 2-аминобензотиофен (**163**) реагирует с этоксиметиленмалоновым эфиром (**164**) с образованием аминометиленмалоната **165**, высокотемпературная циклизация которого приводит к бензотиенопиридин-4-ону

166 [363]. Последний в три стадии был превращен в кислоту **167**, которая является потенциальным бактерицидом.

163 **164** **165**

166 **167**

где (*а*) 140 °С, 30 мин, 93%; (*б*) $(BuOCH_2CH_2)_2O$, Ar, 245 °С, 10 мин, 67%; (*в*) EtI, K_2CO_3, ДМФА, 100–110 °С, 5 ч, 49%; (*г*) 10% NaOH, EtOH, 2 ч; (*д*) 10% H_2SO_4, pH 2, 84%.

В качестве предшественников 2-аминотиофенов в ряде случаев используются производные 2-аминотиофен-3-карбоновых кислот, которые подвергаются декарбоксилированию в условиях циклизации по Гоулду–Джекобсу [106, 108, 128, 364, 365]. Например, продукт реакции амина **168** и эфира **164**, енаминоэфир **169**, омыляется гидроксидом калия до аминокислоты **170**, нагревание которой в Даутерме А приводит к тиенопиридину **171** [365]. Последний в две стадии превращен в соединение **172**, проявляющее свойства слабого бактерицида. Получение производных 4-оксо-4,7-дигидротиено[2,3-*b*]пиридин-5-карбоновой кислоты, подобных **171** и **172**, интересно еще и тем, что они, будучи структурными аналогами налидиксовой кислоты (невиграмона), обладают выраженным противобактериальным действием. В обзорной работе [23] собрана информация по фармакологическим свойствам таких соединений.

168 **169**

170 **171**

→ 172

где R – 4-пиридил; (*а*) **166**, 140–160 °C, 2 ч, 58%; (*б*) 10% KOH, EtOH, 30 мин; (*в*) HCl, H_2O, 37%; (*г*) Dowtherm A, 250 °C, 30 мин, 65%; (*д*) TsOEt, K_2CO_3, ДМФА, 75–80 °C, 4 ч; (*е*) NaOH, H_2O, 1 ч, 89%.

С целью получения НАДН-моделей в бензотиенопиридиновом ряду осуществлен [366] четырехстадийный синтез соединений **173**, исходя из 2-аминобензотиофена **163** и енолята **174**. Образование пиридинового цикла происходит на первой стадии процесса по схеме [3 + 3]-циклоприсоединения.

174 → *а* → *б* → *в* → *г* → 173

где (*а*) **163**, HCl, MeOH, 24 ч, 96%; (*б*) H_2O_2, NaOH, MeOH, 40 °C, 24 ч, Ar; (*в*) MeI, MeCN или ДМФА, 24 ч; (*г*) $Na_2S_2O_4$, Na_2CO_3, H_2O, Ar.

В работе [367а] описана близкая к рассмотренной выше реакция. Так, при взаимодействии 2-(метоксиметилен)циклоалканонов **175** с гексахлорстаннатом *бис*-(2-тиениламмония) **176** в абсолютном этаноле с низкими (3–13%) выходами образуются 5,6-полиметилентиено[2,3-*b*]пиридины **177**.

175 + 176 → 177 (1) абс. EtOH, $ZnCl_2$, кипяч., 2 ч; 2) 10 ч, 20°C; 3) HCl, EtOH)

где *n* = 3–5.

Удачным примером аннелирования пиридинового кольца по способу А оказался предложенный недавно метод [367 *b*], согласно которому 2-амино-

тиофены **178** и 4,4,4-трифтор-1,3-дикарбонильные соединения **179** при нагревании подвергаются региоселективной циклоконденсации с образованием 4-трифторметилтиено[2,3-*b*]пиридинов **180**.

где R = COOMe, COOEt; R^1 = Ph, 2-тиенил, CF_3, OEt; R^2 = Ph, 2-тиенил, CF_3, OH.

6-Фенил-4-хлортиено[2,3-*b*]пиридин (**181**), полупродукт синтеза ряда биологически активных препаратов, синтезирован в три стадии с общим выходом 11%, исходя из 2-аминотиофена (**182**) [138].

где (*а*) $PhC(O)CH_2CO_2Et$, PhMe, $TsOH \cdot H_2O$, 120 °C, 16 ч; (*б*) Ph_2O, 240 °C, 1 ч; (*в*) $POCl_3$, кипяч., 3 ч, 11%.

В качестве синтетического эквивалента 2-аминобензотиофена успешно использован азид **183** [368]. Полученный в результате обработки последнего трифенилфосфином иминофосфоран **184** реагирует по Штаудингеру с α, β-непредельными альдегидами **185** в мягких условиях, при этом реакция сопровождается электроциклизацией и последующим дегидрированием, а конечными продуктами являются бензотиено[2,3-*b*]пиридины **185**.

где R = H, Ph, Me, R^1 = H или R = H, R^1 = Me.

Интересным подходом к получению тиенопиридинов является прямая двойная конденсация 2-нитротиофена (**187**) с замещенными аллиларилсульфонами **188** [369–371]. Реакция протекает в присутствии кремнийорганических соединений, DBU, или под действием кислот Льюиса в ГМФА, ДМФА или ацетонитриле с умеренными выходами. В качестве примера можно привести схему синтеза 4-тозилтиено[2,3-*b*]пиридина (**189**) [369].

$Me_3Si\text{-}C\equiv C\text{-}SiMe_3$; $MgCl_2$, DBU, HMPA

187 **188** **189** (45%)

где R = H, Ar = 4-MeC_6H_4.

Методология Б предполагает формирование пиридинового цикла посредством взаимодействия 3-R-2-аминотиофенов и компонента, вносящего два углеродных атома (“2С-компонент”). В роли последнего выступают, как правило, производные малоновой, циануксусной и ацетоуксусной кислот. Заместителями в положении 3 тиофенового кольца обычно являются группы CN или COOEt. Такие β-аминоэфиры или β-аминонитрилы легко доступны по реакции Гевальда [52, 54], что, очевидно, и предопределяет многообразие синтезов рассматриваемого типа. Вторым фактором, стимулирующим развитие данной области химии, является высокий фармакологический потенциал соединений, полученных с использованием подхода Б. В частности, описан ряд примеров синтеза антагонистов GnRH; один из таких препаратов, 4-оксотиено[2,3-*b*]пиридин **190**, синтезирован циклоконденсацией енаминоэфира **191** с α, β-непредельным кетоном **192** и последующим *N*-алкилированием [40, 107, 372].

191 **192** *а* *б* *в* **190**

где R = Pr^i; R^1 = MeO; R^2 = 2,6-$F_2C_6H_3CH_2$; (*а*) TsOH · H_2O, PhMe, 20 °C, 2,5 ч, 92,4%; (*б*) Ph_2O, кипяч., 4 ч, 80,6%; (*в*) R^2Br, ДМФА, K_2CO_3, 20 °C, 4 ч, 97,1%.

Аналогичным образом, из аминоэфира **193** и 3-этоксикротоната **194** в несколько стадий получен [1]бензотиено[2,3-*b*]пиразоло[3,4-*d*]пиридин **195**; соединения такого типа предложены в качестве активных средств для повышения эритропоэза [373, 374].

где (*а*) PhMe, 10-камфоросульфоновая кислота (CSA), кипяч., 3 ч; (*б*) EtONa, EtOH, кипяч., 3 ч, 74%; (*в*) $POCl_3$, кипяч., 3,5 ч, 95%; (*г*) $N_2H_4 \cdot H_2O$, MeOH, кипяч., 16 ч.

Ряд конденсированных тиено[2,3-*b*]пиридинов, оказывающих действие на ЦНС [375–380], в том числе анксиолитическое и антидепрессантное [377, 379], синтезирован в несколько стадий из 2-аминотиофен-3-карбонитрилов и алкилкротонатов **194**. В качестве типичного примера превращений подобного рода можно привести схему синтеза спиросочлененного бензотиенопиридина **196** из аминонитрила **197** [75, 377].

где (*а*) **194**, мезитилен, кипяч., 1,5 ч, 61%; (*b*) EtONa, EtOH/PhMe, кипяч., 2,5 ч, 60%.

Иначе протекает взаимодействие амина **193** с ацетоуксусным эфиром (**198**): в этом случае образуется продукт двойной конденсации **199** [381]. Его дальнейшая обработка различными реагентами позволяет получить производные тиенопиридина **200** и **201**.

$193 + MeC(O)CH_2COOEt$ (**198**)

где R + R^1 = $(CH_2)_4$; (*а*) ксилол, кипяч., 4 ч, 65–70%; (*б*) NaH, 68%; (*в*) 5% NaOH, кипяч., 75%; (*г*) Ac_2O, кипяч., 87%; (*д*) Py, кипяч., 90%; (*е*) EtONa, EtOH, кипяч., 80%.

Интересно отметить, что промотируемая тетрахлоридом олова реакция 2-аминотиофен-3-карбонитрилов **202** с диэтиловым эфиром ацетондикарбоновой кислоты (**203**) завершается образованием соединений **204**, тогда как в условиях катализа *п*-толуолсульфокислотой процесс останавливается на стадии формирования линейных продуктов конденсации **205**; последние циклизуются в тиенопиридины **204** при обработке $SnCl_4$ или EtONa [382].

где R = Et, R^1 = Me; или R + R^1 = $(CH_2)_4$; (*а*) $SnCl_4$, 60–63%; (*б*) TsOH, 52–63%; (*с*) EtONa, EtOH, кипяч., 20%.

Соединения **206**, выступающие в роли интермедиатов при получении ряда противовоспалительных препаратов, могут быть получены циклоконденсацией 2-амино-3-ароилтиофенов **207** с α-хлоркарбонильными соединениями **208** при нагревании в присутствии кислотных катализаторов (H_2SO_4, TsOH, $AlCl_3$, HCl) [76–82].

207 + **208** → **206**

где R = R¹ = Me или R + R¹ = $(CH_2)_2XCH_2$; R² = Cl или CO_2Alk; X = S, NAlk, NBn, NCbz, NC(O)Ar.

Удобными синтонами в реакциях циклизации по типу Б зарекомендовали себя диэтилмалонат (**209**, R = Et) и метиленактивные нитрилы – цианотиоацетамид **70**, малононитрил (**134a**) и этилцианоацетат (**134b**) [383–387]. Меняя эти "2C-компоненты", с одной стороны, и исходные аминотиофены **210** – с другой, можно получать тиено[2,3-*b*]пиридины **211–214** с различными функциональными заместителями в пиридиновом кольце. Катализаторами циклоконденсации выступают $TiCl_4$, EtONa–EtOH, Et_3N–EtOH. Иногда реакция протекает при простом сплавлении исходных реагентов в присутствии следов триэтиламина [386]. В целом процесс может быть выражен следующей общей схемой:

210 → $NCCH_2C(S)NH_2$ (**70**) или $CH_2(CN)_2$ (**134a**) → **211** Y = NH_2; **212** Y = OH

210 → $NCCH_2COOEt$ (**134b**) или $CH_2(COOR)_2$ (**209**) → **213** Y = NH_2; **214** Y = OH

где R = Et; R¹, X = CN, COOEt.

Аналогичным способом из диаминотиофена **215** и эфиров **134b** и **209** получены [388] полианнелированные тиеноазины **216–220.** Хотя конденсация протекает в довольно жестких условиях, выходы конечных продуктов высоки, вследствие чего описываемые реакции представляют несомненную ценность в качестве препаративных методов.

134b или 209, *a*

216 (R = CN, 76%)
217 (R = COOEt, 81%)

134b, *б*, *в*, *a*

218 (77%)

215

134b, *г*, *д*, *a*

219 (78%)

134b, *е*, *a*

220 (81%).

где (*а*) NH_4OAc–AcOH, 200 °С, сплавление, 2 ч; (*б*) $HCONH_2$, кипяч., 2 ч; (*в*) PhCHO, пиперидин (Pip), EtOH, кипяч., 2 ч; (*г*) $HC(OEt)_3$, Ac_2O; (*д*) $N_2H_4 \cdot H_2O$; (*е*) $NaNO_2$, HCl, AcOH, 75%.

Арилметиленмалононитрилы **221**, активные электрофилы, легко реагируют с аминотиофенами **210** с образованием 6-арилтиено[2,3-*b*]пиридинов **222**. Такие реакции катализируются основаниями: металлическим натрием в диоксане [386], пиперидином [389] или триэтиламином [387, 390]. Механизм данного превращения [389] включает стадии нуклеофильного присоединения, *экзо-диг*-циклизации по Торпу и ароматизации с элиминированием HCN. Некоторые из полученных таким образом соединений обладают фунгицидными свойствами и подавляют образование микотоксинов [390].

210 (X = CN)   221

B

где R – 2-фурил, 2-тиенил, Ph, 2-ClC_6H_4, 4-ClC_6H_4, 4-$MeOC_6H_4$; В – основание.

Введение в реакцию 2-амино-3-этоксикарбонилтиофенов **210** (X = COOEt) позволило авторам работы [387] получить соответствующие 6-арил-4-гидрокси-5-цианотиенопиридины. Вместо арилиденмалононитрилов **221** с успехом могут быть использованы аналогичные производные циануксусной кислоты. Например, при взаимодействии эфира **223** с 2-аминотиофен-3-карбонитрилом **202** с 54%-ным выходом выделен продукт циклоконденсации **224** [390].

где R = Ph; R^1 = Ac; Ar = Ph.

Согласно данным работы [385], акрилонитрил реагирует аналогично активированным олефинам **221** и **223**. Исследована [391–393] возможность применения хлорангидридов ряда карбоновых кислот в качестве "2С-компонентов" для проведения циклизации по типу Б. Образующиеся при взаимодействии хлорангидридов с 2-аминотиофенами **225** α-замещенные *N*-(2-тиенил)ацетамиды **226** подвергаются внутримолекулярной конденсации в сильноосновной среде; полученные таким образом тиенопиридины **227** обладают высоким сродством к аминокислотным рецепторам и пригодны для лечения нейродегенеративных заболеваний [392, 393].

где R = H, Me; R^1 = H, Cl, Me, Et, Br; R^2 = Ar, Het.

В работе [390] описан пример образования производного тиенопиридина **228**, основанный на циклизации аминотиофена **202** под действием кипящего Ac_2O. Однако, осуществление подобного превращения в используемых условиях представляется нам маловероятным.

202 → (Ac_2O, кипяч.) → **228** (72%)

где R = Ph, R^1 = Ac.

Показано, что β-нитрамин **229** с высоким выходом циклизуется в производное тиенопиридина **230**, из которого в две стадии получают ингибитор ацил-CoA-холестерин-*O*-ацилтрансферазы **231** с антиатеросклеротическим и гипохолестеринемическим действием [394, 395].

229 → (*a*) → **230** → (*б, в*) → **231**

где R = 2,4-$F_2C_6H_3NHC(O)NH$; Ar = 2-ClC_6H_4; (*б*) DBU, PhH-диоксан, кипяч., 1 ч, 89%; (*в*) HCl, $SnCl_2 \cdot 2H_2O$, диоксан, комнатная температура, 1 ч, 85,6%; (*г*) 2,4-$F_2C_6H_3NCO$, ТГФ, комнатная температура, 18 ч, 93,9%.

Тиено[2,3-*b*]хинолин **232**, являющийся ключевым интермедиатом в синтезе модуляторов устойчивости к действию наркотиков, синтезирован *N*-арилированием амина **225** (R, R^1 = H) дифенилйодоний-2-карбоксилатом (**233**), с последующим омылением сложноэфирной группы и циклизацией [396].

225 + **233** → (*a*) → … → (*б, в*) →

где (*а*) $Cu(OAc)_2 \cdot H_2O$, Pr^iOH, кипячение, 2 ч, 50%; (*б*) 2 N NaOH, кипяч., 15 мин; (*в*) 6 N HCl; (*г*) PPA, 55 °C, 4 ч, 71%.

Описан новый метод получения [*b*]-конденсированных пиридинов [397]. В частности, *о*-аминотиоальдегид **234** в мягких условиях легко реагирует с диэтиловым эфиром ацетилендикарбоновой кислоты (**235а**, R = Et) с образованием соединения **236**.

Методология В основана на внутримолекулярной циклизации 2-аминотиофенов, имеющих в положении 3 заместитель с электрофильным γ-углеродным атомом. Соединения такого типа, например, амины **237**, могут быть получены многокомпонентной конденсацией фенилизотиоцианата, некоторых CH-кислот и алкилирующих агентов [398–402]. Конечными продуктами циклизации соединений **237** являются 6-оксо(имино)-6,7-дигидротиено[2,3-*b*]пиридины **238**. В общем виде подобное превращение можно представить следующим образом:

где X = CN, COOEt; Y = NH, O; R = Ph; R^1 = OH, NH_2; R^2 = Bz, замещенный Ac.

Внутримолекулярная циклизация соединений **237** протекает при нагревании в отсутствие катализатора [398] или при кипячении в растворах NaOH [399, 401] или EtONa [400], как правило, с хорошими (55–80%) выходами. Примером реализации описанного процесса может служить получение тиенопиридина **239** в ходе многокомпонентной конденсации димера этилцианоацетата **240**, γ, β-бром-β-кетоамида **241** и фенилизотиоцианата через стадию образования производного тиофена **242** [399].

где R = C(O)CH_2C(O)NHPh; (*а*) PhNCS, KOH, ДМФА, 20 °C; (*б*) NaOH, EtOH, кипяч., 2 ч; (*в*) HCl, H_2O, pH 6.

При введении в реакцию 2-амино-1,1,3-трицианопропена (**243**) вместо енаминонитрила **240** в тех же условиях соответствующие 6-иминотиенопиридины **244** образуются одностадийно [398, 399].

где R = C(O)CH_2C(O)NHPh.

Близкий к рассмотренным выше подход использован авторами работы [402] для синтеза тетрациклической структуры **245**. Так, замещенный тиофен **246** в две стадии может быть превращен в тиенопиразол **247**, нагревание которого в основной среде и привело к циклизации с образованием указанного конечного продукта.

В ряде случаев одностадийное образование тиено[2,3-*b*]пиридиновой системы наблюдается в ходе реакции Гевальда [403, 404]. Очевидно, что интермедиатами в данных превращениях являются соответствующие 2-аминотиофены, способные к внутримолекулярной циклизации по типу В. Подтверждением тому может служить тот факт [404], что димер малононитрила **243** взаимодействует с ацетилацетоном **248** и серой с образованием тиенопиридина **249**, тогда как с циклогексаноном **250** реакция останавливается на стадии образования тетрагидробензотиофена **251**.

NH_2, CH_3, NC, Ac, H_2N, N, S
249
$AcCH_2Ac$ (**248**)
243 + S_8
(**250**)
NH_2, CN, CN, S, NH_2
251

Оригинальным методом синтеза тиеноазинов является восстановительная циклоконденсация тиофеновых аналогов нифедипина – производных 1,4-дигидропиридина **252** и **253**, в результате которой были получены тиенонафтиридины **254** и **255** [405, 406].

S, NO_2, H_3COOC, $COOCH_3$, H_3C, N, H, CH_3
252
[H]
S, NH, H_3COOC, O, H_3C, N, CH_3
254

CH_3, H_3COOC, $COOCH_3$, H_3C, N, H, O_2N, S
253
[H]
CH_3, O, H_3COOC, NH, H_3C, N, S
255

Изучено [407] фотохимическое превращение 1,4-дигидропиридина **252** в замещенный тиенонафтиридин. В результате перегруппировки Чиамичиана,

протекающей под действием УФ-облучения в метаноле, образуется продукт сольволиза – пиридин **256**, обработка которого HCl дает смесь пиридина **257** и конденсированного 2,7-нафтиридина **258**. Показано [408], что последние являются ингибиторами липоксигеназы.

252 —$h\nu$ (УФ), MeOH→ **256** —HCl→ **257** + **258**

В литературе последних 10 лет нам удалось обнаружить единственное упоминание о синтезе тиено[2,3-*b*]пиридинов с использованием подхода Г [409]. Формирование пиридинового фрагмента осуществлялось путем внутримолекулярной циклизации 2-(ацетамидо)бензотиофена **259** по Бишлеру-Напиральскому. Максимальный выход целевого производного изохинолина **260** (54%) был достигнут при использовании системы P_2O_5–$POCl_3$ в качестве конденсирующего агента.

259 —$POCl_3$ – P_2O_5 (2 : 1), PhMe, кипяч.→ **260** (54%)

Методология Д, которая предполагает образование связи N(7)–C(7a) на стадии циклизации, также достаточно редко используется в синтезе тиенопиридинов. Известен [410, 411] метод получения эфиров 4-оксо-4,7-дигидротиено[2,3-*b*]пиридин-5-карбоновой кислоты **261**, который основан на реакции внутримолекулярного *N*-нуклеофильного замещения (*E*/*Z*)-аминометиленовых производных эфиров (2,5-дихлор-3-теноил)уксусной кислоты **262** в присутствии сильного основания. Эфиры **261** и продукты их щелочного гидролиза **263** обладают антибактериальным действием; исследовано [411, 412] влияние заместителей на биологическую активность синтезированных соединений.

где R = Et, Pr^i, Pr, цикло-Pr, Bu^t, Ar.

Показано [413], что бензотиофен-2-он **264** вступает в реакцию Фридлендера с метил-2-амино-3-формилбензоатом (**265**, R = CO_2Me) с образованием бензотиено[2,3-*b*]хинолина **266**, аммонолизом которого был получен амид **267**, обладающий цитотоксической активностью.

где (*а*) ПФК; (*б*) $H_2N(CH_2)_2NMe_2$, 1,1′-карбонилдиимидазол.

Бензотиофен **264** (R^1 = MeO) успешно использован в качестве исходного реагента в многостадийном синтезе производных алкалоида тиафизостигмина с общей формулой **268** через интермедиат **269**; согласно данным биологического тестирования, некоторые из полученных таким образом соединений являются селективными ингибиторами ацетилхолинхолинэстеразы [115].

где R^1 = Me, Et, Bu; R^2 = H, Me. (*а*) MeI, DBU, ТГФ, комнатная температура; (*б*) $H_2C=CHCN$, DBU, ТГФ; (*в*) DIBAL, CH_2Cl_2, –60 °C, 1 ч; (*г*) H_2SO_4, MeOH, комнатная температура, 18 ч, 95%; (*д*) $LiAlH_4$, Et_2O–THF, комнатная температура, 2 ч; (*е*) Boc_2O, $NaHCO_3$, диоксан-H_2O, комнатная температура; (*ж*) Bu^tOH, H_2SO_4, комнатная температура, 18 ч, 88%.

Рассмотрим реакционную способность тиено[2,3-*b*]пиридинов, обусловленную спецификой строения данных соединений и не связанную с процессами аннелирования. Естественно, что наличие большого числа описанных выше методов получения не могло не стимулировать проведение исследований по изучению химических свойств тиенопиридинов. Фундаментальные сведения по этому вопросу содержатся в ряде обзоров [23, 48, 58]. Тем не менее, последняя из этих попыток обобщения информации [48] относится к 1989 году. За прошедшее время появилось много новых работ в этой области химии, что вызвало необходимость в дополнительной систематизации материала.

Изучению реакций замещения/присоединения в ряду тиено[2,3-*b*]пиридина и его конденсированных аналогов в последние годы посвящено относительно небольшое число работ. Одним из последних достижений в этом направлении является исследование реакции свободнорадикального 4-нитрофенилирования незамещенного тиено[2,3-*b*]пиридина **1** по Гомбергу–Бахманну–Хею [414]. Так, взаимодействие тиенопиридина **1** с хлоридом 4-нитрофенилдиазония в буферной системе AcONa–AcOH приводит к смеси региоизомерных (4-нитрофенил)тиено[2,3-*b*]пиридинов (общий выход 32%) с преобладанием 2- и 6-изомеров (**270** и **271** соответственно) [414 *а*]. После очистки и идентификации всех компонентов полученной смеси было предложено следующее распределение относительных выходов продуктов реакции: 2-изомер (64%) $\gg$ 6-изомер (14%) > 3-изомер (12%) > 4-изомер (6%) > >5-изомер (4%) [414 *b*]. Вопросы селективности и возможные механизмы нитрофенилирования тиено[2,3-*b*]пиридина обсуждены в работе [414 c].

$4\text{-}NO_2C_6H_4N_2^+Cl^-$, 38–51°C; AcOH, AcONa, H_2O, HCl

1 → **270** + **271** + другие изомеры

где R = $4\text{-}NO_2C_6H_4$.

Формилирование тиенопиридина **1** приводит к образованию 2-формилпроизводного **272** [415]. Следует отметить, что полученный таким образом альдегид успешно использован в многостадийном синтезе препарата RS-27871 **273** – ингибитора 5-липоксигеназы.

1 —BuLi, ДМФА→ **272** (63%) → → **273**

Заслуживают внимания некоторые реакции электрофильного замещения в ряду незамещенных дитиенопиридинов [416–419]. В частности, обработка дитиено[2,3-*b* : 3′,2′-*d*]пиридина **274** 1 экв. брома приводит к образованию смеси исходного, моно- и дибромпроизводных. В то же время, взаимодействие соединения **274** с большим избытком Br_2 приводит к образованию 1,2-дибромида **275** с высоким выходом. Легкость дибромирования объясняется активационным эффектом первого атома брома, вступившего в кольцо [416]. Обработка дитиенопиридина **274** концентрированной азотной кислотой дает смесь мононитропроизводных **276** и **277** [417].

274 —Br_2, $CHCl_3$, K_2HPO_4, $NaHCO_3$, $MgSO_4$, 20°C, 24 ч→ **275** (88%)

274 —HNO_3, TFA→ **276** (37%) + **277** (12%)

где TFA = CF_3COOH.

Нитрование дитиено[2,3-*b*:3′,4′-*d*]пиридина **278**, в отличие от его структурного изомера **274**, протекает селективно с образованием только 8-нитропроизводного **279**. Бромирование в двухфазной системе в присутствии катализатора – пикриновой кислоты, также приводит к соответствующему 8-бромиду **280**. Иодирование соединения **278** (I_2, $Hg(NO_3)_2$, CH_2Cl_2) протекает в положения 8 или 6,8 в зависимости от количества взятого йода [418].

278

а или *б*

279 R = NO_2

280 R = Br

где (*а*) HNO_3, TFA; (*б*) NBS, пикриновая кислота, 61%.

Изучены [419] эффекты ориентации при нитровании дитиенопиридин-*N*-оксидов в зависимости от кислотности реакционной среды. Так, N-оксид **281** нитруется в изменяемых условиях с образованием продуктов моно- и дизамещения **282–285**. Предпочтительное направление электрофильной атаки по [*c*]-конденсированному тиофеновому кольцу хорошо согласуется с теоретическими расчетами [420].

281

а → **282** + **283** (**282** : **283** = 95 : 5)

б → **283** (40%)

в → **284** (42%)

г → **285** + **283** (**285** : **283** = 92 : 8)

где (*а*) HNO_3, H_2SO_4, TFA, $(NH_2)_2CO$, 49%; (*б*) HNO_3, TFA, $(NH_2)_2CO$; (*в*) 10-кратный избыток HNO_3, H_2SO_4, 0 °C; (*г*) N_2O_4–NO_2, CH_2Cl_2, комн. т-ра, 45 мин, 41%.

При нитровании [*b,b*]-конденсированного дитиенопиридин-*N*-оксида **286**, помимо обычных продуктов монозамещения **287–289**, неожиданно выделено 7-нитропроизводное **290** как результат ранее не наблюдавшейся в ряду этих соединений атаки электрофила по α-положению пиридинового кольца [419]. Данная реакция сопровождается частичным дезоксигенированием.

286 —(*а*)→ 287 + 288 (287 : 288 = 30 : 70)

286 —(*б*)→ 289 + 290 (289 : 290 = 80 : 20)

где (*а*) 65% HNO_3, 96% H_2SO_4, TFA, $(NH_2)_2CO$, –15 °C, 10 мин, 44%; (*б*) 65% HNO_3, TFA, $(NH_2)_2CO$, 0 °C, 1 ч, 50%.

Нитрование тиенопиридина **261** ведет к образованию 3-нитропроизводного **291**. Последний, имея в положении 2 атом хлора, в условиях реакции нуклеофильного замещения трансформируется в амин **292** с удовлетворительным выходом [412].

261 —(*а*)→ 291 —(*б*)→ 292

где R – циклопропил. (*а*) HNO_3, H_2SO_4, –5 °C, 30 мин, 73%; (*б*) 4-метилпиперазин, ДМФА, 25 °C, 30 мин, 46%.

Нагревание тиенопиридина **1** в хлорсульфоновой кислоте является удобным методом получения тиено[2,3-*b*]пиридин-3-сульфонилхлорида

293 – интермедиата в синтезе модуляторов активности эндотелина [126,127].

1 $\xrightarrow[100°C,\ 15\ мин]{ClSO_3H}$ **293**

Установлено, что алкилирование пиридин-4-онов, конденсированных с тиофеновым кольцом, протекает по атому азота [114, 128, 129, 363, 372]. Представляет интерес реакция кватернизации, протекающая при обработке 3-замещенных тиенопиридинов производными 3-иодметил-3-цефема [87–90]. В то же время, тиенопиридин **1** может быть количественно превращен в 2-этилпроизводное **294** через стадию литиирования [126, 127].

1 → 1) BuLi, ТГФ, –78 °C; 2) EtBr, –30 °C; комн. т-ра, 2 ч → **294** (97%)

В результате окисления тиенопиридинов **177** надфталатом магния были получены соответствующие пиридин-*N*-оксиды **295**, превращенные в амины **296** [367].

177 $\xrightarrow{a}$ **295** $\xrightarrow{б,\ в}$ **296**

где n = 1–3. (*а*) $(2\text{–}HO_3CC_6H_4COO)_2Mg \cdot H_2O$, AcOH, 110 °C, 3 ч, 67–96%; (*б*) HNO_3, H_2SO_4, 100–120 °C, 1–1,5 ч, 6–39%; (*в*) Fe, AcOH, 100–110 °C, 3 ч, 57–74%.

Напротив, обработка циклических сульфидов **297** периодатом натрия приводит к получению сульфоксидов **298**. Последние в условиях реакции Пуммерера были дегидратированы до тиеноазинов **299** [421].

297 $\xrightarrow{NaIO_4}$ **298** $\xrightarrow{Ac_2O}$

где R = H, Me, Ph; R^2 = H, Me; $R^{1,3,4}$ = H.

Согласно данным работы [422], незамещенный тиено[2,3-*b*]пиридин **1** может быть окислен гипохлоритом натрия в присутствии серной кислоты до сульфона **300**; в то же время продукт, полученный в результате аналогичной обработки 5-этилтиено[2,3-*b*]пиридина **301**, с помощью метода РСА идентифицирован как *транс*-2,3-дихлор-5-этил-2,3-дигидротиено[2,3-*b*]пиридин-*син*-1-оксид **302**. Таким образом, применение различных реагентов-окислителей позволяет осуществлять направленный синтез как *N*-, так и *S*-оксидов производных тиенопиридина.

269 → (*а*) → **300** (48%)

301 → (*б*) → **302** (18%)

где (*а*) NaClO (2 мол. экв.), H_2SO_4; (*б*) NaClO (4 мол. экв.), H_2SO_4, ТГФ–H_2O, комн. т-ра.

В литературе имеются единичные примеры реакций восстановления тиено[2,3-*b*]пиридиновой системы. В частности, в уже упоминавшейся работе [366] описано получение конденсированного дигидропиридина **173** из соли пиридиния действием дитионита натрия. Восстановление лактама **72** рассмотрено в патентах [112,113] как метод синтеза соединения **303**, обладающего вазодиляторной и антитромботической активностью.

72 → ($LiAlH_4$, $AlCl_3$; ТГФ–Et_2O) → **303**

Известны случаи, когда процесс восстановления сопровождается трансформацией гетероциклического скелета. Так, кипячение соединения **304** в присутствии никеля Ренея в результате десульфуризации и раскрытия цик-

ла приводит к пиридину **305** [423]. Аналогично из пиридотиенопиримидина **306** был получен продукт десульфуризации **307**.

304 → (a) → **305** (56%)

306 → (a) → **307** (61%)

где (*a*) Ni Ренея, EtOH, кипяч., 3–4 ч.

Реакции тиенопиридинов, протекающие только с участием заместителей, изучены более детально. Наиболее исследованными являются химические свойства 3-аминотиено[2,3-*b*]пиридинов **11**, содержащих функциональную группу в положении 2, что, очевидно, обусловлено легкостью получения данных соединений по реакции Торпа и ее широкими синтетическими возможностями. Информация по этому вопросу до 1989 года подробно изложена в обзоре [48].

Все данные по свойствам 3-аминотиено[2,3-*b*]пиридинов **11** для удобства рассмотрения целесообразно разделить на две условные группы: превращения, связанные с наличием аминогруппы в положении 3; и реакции, обусловленные наличием иных функциональных групп. Так, соединения **11** проявляют классические свойства ароматических аминов: образуют основания Шиффа при взаимодействии с альдегидами [398], вступают в конденсацию с триэтилортоформиатом с выделением соответствующих этоксиметиленаминов [280, 282, 424, 425], при взаимодействии с фенилизотиоцианатом дают *N*,*N*′-дизамещенные тиомочевины [282, 425]. Реакция с диэтилацеталем ДМФА [314, 423] или реагентом Вильсмейера ($POCl_3$–ДМФА) [426] приводит к образованию производных формамидина. Взаимодействие тиенопиридинов **11** с хлорангидридами [137, 202, 288, 290, 427, 428] или ангидридами [429–432] карбоновых кислот, или с диэтилоксалатом в присутствии EtONa [433] протекает как моноацилирование с образованием 3-(ациламино)тиенопиридинов **308**.

11 → ($R^3C(O)Cl$, $AcOC(O)R^4$, или $(COOEt)_2$, EtONa) → **308**

где R^1 = Me, Ph, CH_2Cl; R^2 = H, Me; R^3 = R^1, R^2, COOEt.

Как и следовало ожидать, диацилирование 3-аминотиенопиридинов протекает в более жестких условиях, чем моноацилирование. Так, обработка соединения **309** уксусным ангидридом при комнатной температуре приводит к образованию ацетамида **310,** тогда как при кипячении получена смесь с преобладанием *N*,*N*-диацетилпроизводного **311** [202].

MeO, NH2, R, Me, N, S

309

1) Ac_2O, комнатная температура, 2 ч
2) 10% $NaHCO_3$

1) Ac_2O, кипяч., 40 мин
2) 5% $NaHCO_3$

MeO, NHAc, R, Me, N, S

310 (73%)

MeO, NAc2, R, Me, N, S + **310** (12%)

311 (67%)

где R = 5-нитрофур-2-ил.

Интересно отметить, что при кипячении 3-амино-2-карбамоил-5,6-триметилентиено[2,3-*b*]пиридина (**312**) в уксусном ангидриде образуется продукт ацетилирования–дегидратации – нитрил **313** [432], в то время как из гомолога **314** в тех же условиях было получено ожидаемое производное пиримидина **315** [283, 432]. По мнению авторов, изменение направления реакции связано с увеличением напряжения в тиенопиридиновом фрагменте, выводом его из копланарного состояния и изменением электронного сопряжения в фрагменте $(H_2N)C{=}C(CONH_2)$.

NH2, CONH2, ( )n, N, S

312 (*n* = 1)
314 (*n* = 4)

Ac_2O, 1 ч
кипяч.

n = 1

NHAc, CN, N, S

313 (57%)

n = 4

N, Me, NH, N, S, O

315 (28%)

В 1952 году Клаусон-Каасом и сотрудниками был описан [434–436] простой метод синтеза производных пиррола из первичных аминов и 2,5-диметокситетрагидрофурана (ДМТГФ, **316**). За последние десять лет эта реакция нашла применение и в химии 3-аминотиено[2,3-*b*]пиридинов [281, 289, 312, 437–440]. Взаимодействие аминов **11** с ДМТГФ **316** осуществляется в среде уксусной кислоты при кипячении; выходы конечных 3-(пиррол-1-ил)тиенопиридинов **317** обычно высокие, в пределах 75–90%. Полученные таким образом соединения часто выступают интермедиатами в синтезе поликонденсированных пиридинов.

AcOH, кипяч., 30 мин–3 ч

11 + **316** → **317**

Как типичные ароматические амины, 3-аминотиено[2,3-*b*]пиридины **11** реагируют с нитритом натрия в кислой среде с образованием солей диазония, которые без выделения превращают в другие соединения. Так, добавление избытка NaN_3 в реакционную смесь, содержащую продукт диазотирования аминов **309** – соль **318**, приводит к образованию 3-азидопроизводных **319** [201, 441, 442].

309 → ($NaNO_2$, H_2SO_4, AcOH, 0–5 °C) → **318** (HSO_4^-) → (NaN_3) → **319**

где R = Bz, 4-$BrC_6H_4C(O)$, AdC(O); Ad – 1-адамантил.

Обработка соли диазония, полученной *in situ* из тиенопиридина **320**, первичными ароматическими аминами, ведет к получению азосоединений **321** – возможных дисперсных красителей для полиэфирных волокон [311]. В результате окислительной циклизации 3-(2-гетарилазо)тиенопиридинов **321a,b** получены соответствующие 3-(1,2,3-триазол-2-ил)производные **322a,b**, которые могут быть использованы в качестве флуоресцирующих блескообразователей для полиэфирных волокон [139].

320 → (1) $NaNO_2$, H_2SO_4; 2) Ar(Het)NH_2, 10–15 °C) → **321** → ($Cu(OAc)_2$, ДМФА, O_2, 90–95 °C, 2–3 ч)

322a, b (62–69%)

где (*a*) $R^2 + R^3$ = [структура] ; (*б*) $R^2 + R^3$ = [структура] ; R = COOEt, R^1 – Ar, Het,

2-аминонафт-1-ил (*a*), 5-амино-1-Ph-3-Me-пиразол-4-ил (*b*).

В ряде работ [83–85] описаны реакции алкилирования 3-аминотиенопиридинов по аминогруппе. В частности, обработка амина **323** гидрохлоридом 4-хлорпиридина приводит к 3-(пирид-4-ил)аминотиено[2,3-*b*]пиридину **324**. В результате взаимодействия последнего с рядом алкилирующих агентов в присутствии NaH были выделены соединения **325**, которые являются модуляторами функций нейротрансмиттеров и обладают антидепрессантным действием.

323 —*a*→ **324** —*б*→ **325**

где (*a*) 4-хлорпиридин, HCl, NMP, 90 °C, 1 ч; (*б*) NaH, ДМФА, $R^3_2SO_4$ или R^3Br, 1 ч, комнатная температура.

Весьма обширен объем данных, касающихся реакций трансформации других функциональных групп, помимо аминной. Ниже мы рассмотрим лишь наиболее общие примеры преобразований такого рода. Эфиры тиено[2,3-*b*]пиридин-2-карбоновых кислот **326** (R^3 = Et) гидролизуются при кипячении с растворами щелочей до соответствующих карбоксилатов **327** [137, 180, 280, 319, 443, 444], а также подвергаются аммонолизу [313] и гидразинолизу [153, 154, 182, 183, 251, 262, 281, 289, 290, 304, 437, 439] с образованием гидразидов **328.** Последние, в свою очередь, подвергаются разнообразным превращениям по гидразинокарбонильной группе. Так, описано получение производных пиразола [153, 154, 182, 251, 259, 281, 304, 439, 445], 1,2,4-оксадиазола [154, 281, 383, 439], 1,2,4-триазола [251, 281]. В результате взаимодействия соединений **328** с альдегидами [153, 154, 182, 251, 259, 289, 439] и $NaNO_2$ [153, 154, 290, 439] получены разнообразные гидразоны и 2-(азидокарбонил)тиено[2,3-*b*]пиридины.

где (*а*) NaOH, EtOH, кипяч.; (*б*) $N_2H_4 \cdot H_2O$, сплавление или EtOH, кипяч.

Показано [319], что натриевые соли **327** способны вступать в реакцию азосочетания, сопровождающуюся декарбоксилированием, с образованием 2-арилазотиенопиридинов **329**. Изучено действие последних в качестве дисперсных красителей для полиэфирных волокон.

327 → (ArN_2^+X, H_2O, AcOH, 10–15 °C; 4,5 ч; pH 5–6; $-CO_2$) → **329** (76–79%)

где R = R^2 = Me; R^1 = H; Ar = 4-MeC_6H_4, 4-$NO_2C_6H_4$, 2-MeO-4-$NO_2C_6H_3$, 2,4-$(NO_2)_2C_6H_3$.

Процессы гидролиза и декарбоксилирования 3-амино-2-алкоксикарбонилтиенопиридинов могут протекать одностадийно. Так, аминоэфир **326** (R–R^2 = H, R^3 = Me) под действием пиперазина с высоким выходом трансформируется в амин **323**. Дальнейшее взаимодействие последнего с пиперазином приводит к продукту конденсации **330**, используемому в качестве интермедиата в синтезе антипсихотических препаратов [132].

326 → (*а*) → **323** → (*б, в*) → **330**

где R—R^2 = H, R^3 = Me. (*а*) пиперазин, NMP, N_2, 145 °C, 3 ч, 86%; (*б, в*) пиперазин, NMP, TsOH, N_2, кипячение, 7 ч, 25%.

Менее изучены превращения 3-аминотиенопиридин-2-карбонитрилов **331**. Отмечено [228, 282, 425, 446], что взаимодействие последних с алкилендиаминами в присутствии сероуглерода является удобным методом получе-

ния циклических амидинов **332**. Эти соединения также могут быть получены из карбоксамидов **333** [446].

где $n = 1, 2$.

По общему методу синтеза тетразолов из тетрациклического нитрила **334** может быть получено соответствующее производное **335** [425].

Тиенопиридин **336**, содержащий нитрильные группы в положениях 2 и 5, под действием ДИБАГ подвергается региоселективному восстановлению с образованием 2-формилпроизводного **337** [188]. Реакцией этого альдегида с ароматическими аминами получены основания Шиффа **338**, использующиеся в синтезе разнообразных поликонденсированных гетероциклических систем.

337 (80%)

338 (80–89%)

где Ar = Ph, 4-MeC_6H_4, 4-$MeOC_6H_4$; DIBAL = Bu^i_2AlH.

2-Ацетилтиенопиридины **339** конденсируются с ароматическими альдегидами по Кляйзену–Шмидту с образованием α,β-непредельных кетонов **340**, которые далее вводят в реакции, характерные для халконов [278, 281, 289, 443].

339 → (ArCHO, NaOH, EtOH) → **340** (65–90%)

где X = NH_2, пиррол-1-ил; Ar = Ph, 4-$NO_2C_6H_4$, 4-$MeOC_6H_4$, 3,4-$(OCH_2O)C_6H_3$.

Цианоамидиновый заместитель, находящийся в положении 2 тиенопиридина **341**, обуславливает протекание реакции конденсации, приводящей к производному *симм*-триазина **342** при нагревании в формамиде [274].

341 → ($HC(O)NH_2$, 80 °C, 1 ч) → **342** (93%)

За исключением реакций аннелирования, не обсуждаемых в данном разделе, свойства других тиенопиридинов, не содержащих аминогруппу в положении 3, практически не рассматривались. В работе [404] описаны превращения соединения **249**: его бромирование с последующей обработкой цианидом калия приводят к образованию α-цианоацетилпроизводного **343**, из которого в результате взаимодействия с солями диазония и трихлорацетонитрилом получены соответственно соединения **344** и **345**.

249 → (*а, б*) → **343** → (*в*) → **344**; **343** → (*г*) → **345**

где (*а*) Br_2; (*б*) KCN; (*в*) $ArN_2^+Cl^-$; (*г*) Cl_3C–CN.

Показана возможность трансформации сложноэфирной группы соединения **346** в β-кетосульфонильную. Так, обработка исходного эфира литиевой солью диметилсульфона приводит с высоким выходом к бензотиенопиридину **347** [447].

346 → (LiCH$_2$SO$_2$Me; ТГФ, комнатная температура, 1 ч) → **347** (89%)

Модификация аминогруппы соединений **348** под действием различных реагентов приводит к образованию соединений **349–352**, используемых для лечения болезни Альцгеймера [133–136].

348 (R = H, Me) → **349** (*а*); **350** (*б*); **351** (*в*); **352** (*а*, *г*)

где (*а*) PrC(O)Cl, пиридин, кипяч.; (*б*) NMP, NaH, метил 2-оксо-1-пирролидин ацетат, 50 °C; (*в*) ArNCO, ДМФА, 80 °C, 40 мин; (*г*) Ac$_2$O, пиридин, кипяч., 5 ч.

В патентах [98, 99] рассмотрен ряд превращений эфиров тиено[2,3-*b*]пиридин-5-карбоновой кислоты, ведущих к получению антивирусных препаратов. Например, в результате обработки эфира **353** *n*-хлорбензиламином с умеренным выходом получен соответствующий амид **354**, являющийся ингибитором вирусной ДНК-полимеразы.

353 → (4-ClC$_6$H$_4$CH$_2$NH$_2$; 190 °C, 1 ч) → **354** (45%)

4,7-Дигидротиенопиридин **355**, подавляющий обильное высвобождение глутамата из клеток головного мозга, количественно получен регионаправленным декарбоксилированием диэфира **356** [131].

1) NaI, Me_2CO, Me_3SiCl, 5 ч
2) H_2O, 10% $Na_2S_2O_3$

356

355 (98,2%)

1.1.1. ТИЕНО[2,3-*b*]ПИРИДИНЫ В СИНТЕЗЕ ПОЛИКОНДЕНСИРОВАННЫХ S-СОДЕРЖАЩИХ АЗИНОВ

Значительное внимание исследователей постоянно привлекают и реакции аннелирования тиено[2,3-*b*]пиридинов, ведущие к образованию три- и полициклических серусодержащих производных пиридина. Следует отметить, что в фундаментальном обзоре [58] Дж.М. Баркера, охватывающего литературу до 1975 года, сведений об использовании в синтезе поликонденсированных структур тиено[2,3-*b*]пиридинов в качестве исходных реагентов не имелось. Информация о превращениях подобного рода впервые была систематизирована в конце 80-х годов прошлого столетия [23, 48]. Некоторые данные по этому вопросу также были представлены и в более поздних работах [13, 14, 22, 25, 27, 44, 63, 69]. В последние годы исследования в области синтеза и изучения свойств аннелированных тиенопиридинов стали особенно интенсивными и интересными, что послужило поводом для обобщения имеющихся сведений. Для удобства рассмотрения материал представлен в виде нескольких подразделов.

1.1.1.1. Пиридотиенопиридины

В настоящее время известны методы получения и описаны свойства только пиридо[3′,2′:4,5]тиено[3,2-*b*]пиридинов **357a** – производных лишь одной из четырех изомерных дипиридотиофеновых структур (**357a–d**), возможных продуктов аннелирования тиено[2,3-*b*]пиридинов. Очевидно, это обусловлено доступностью и вариабельностью исходных 3-аминотиено

[2,3-*b*]пиридинов; последние в ряде случаев генерируют *in situ* из моноциклических или ациклических предшественников.

357a **357b**

357c **357d**

Данные о биологическом действии дипиридо[*b,b*]тиофенов немногочисленны. В обзорной работе [23], где уделяется значительное внимание именно фармакологическому аспекту использования производных тиенопиридинов, информация на эту тему отсутствует. Есть данные [448], свидетельствующие о противосудорожной активности замещенного пиридо[3′,2′:4,5]тиено[3,2-*b*]пиридина, сопряженной с низкой токсичностью этого соединения. Несомненно, что недостаточная освещенность вопроса практической значимости дипиридотиофенов с [*b,b*]-типом сочленения не позволяет сделать окончательный вывод об их фармацевтическом потенциале, и в данной области необходимы дополнительные исследования.

В работе [449] было изучено строение простейшего тиено[2,3-*b*:4,5-*b*′]дипиридина (**357a**) и его моногидроперхлората **358**. Отмечено, что протонирование соединения **357a** протекает исключительно по атому N-1 кольца A.

358 (ClO_4^-)

Как было отмечено в предыдущих разделах, синтезируемые по Торпу амины тиенопиридинового ряда обязательно содержат в положении 2 акцепторный заместитель – ацил, алкоксикарбонил и т.п. Наличие в структуре таких соединений *о*-аминокарбонильного фрагмента делает их удобными синтонами для реакций формирования пиридинового кольца по Фридлендеру. Как правило, конденсация такого типа протекает под действием основного катализатора. В качестве примера кислотно-промотируемого синтеза можно привести получение тетрациклической структуры **359** из пиранотиенопиридина **360** [448].

360 $\xrightarrow[\text{ZnCl}_2\text{, м-ксилол, кипяч.}]{\text{AcCH}_2\text{COOEt (198)}}$

→ **359** (82,2%)

Разработан метод синтеза производных новой гетероциклической системы – пиридо[3″,2″:4′,5′]тиено[2′,3′ : 5,6]пиридо[2,3-*d*]пиримидина **361**, исходя из *о*-аминоальдегида **337** [450]. Четырехстадийный процесс включает в себя формирование пиридинового цикла по Фридлендеру, протекающее количественно и в мягких условиях, обработку полученного дипиридотиофена **362** солью фосгениминия с последующей циклизацией продукта конденсации **363** в производное пиримидина **364**, и замещение атома хлора действием различных нуклеофильных агентов.

337 →(*а*) **362** →(*б*) **363** →(*в*) **364** →(*г*) **361**

где R = NHBn, OPh, SPh, N_3 или остаток вторичного циклического амина. (*а*) $CH_2(CN)_2$ (**134а**), Pip, ТГФ, комнатная температура, 15 ч, 98%;

(*б*) $Cl_2C{=}N^+Me_2Cl^-$, $(CH_2)_2Cl_2$, кипяч., 45 мин, 70%; (*в*) HCl, $(CH_2)_2Cl_2$, комнатная температура, 3 ч, 75%; (*г*) RH или RNa, 65–90%.

Взаимодействие тиенопиридина **337** с 4-пиперидонами **365** или ациклическими кетонами в основной среде приводит к производным 1,6-нафтиридина **366** и дипиридотиофенам **367** соответственно (выходы 10–75%). Введение в реакцию метилвинилкетона в тех же условиях приводит к образованию смеси соединений **367a** и **368**; окислением последнего с помощью дихлордицианобензохинона (DDQ) в ТГФ (20 °C, 30 мин) с выходом 66% получен дегидрированный продукт **367a** [451].

337 → (EtOH, KOH, кипяч.) → (365) → 366; RC(O)Me → 367; $CH_2{=}CHAc$ → 368 + 367a

где (R^1 = H, R^2 = Ac) X = NMe, NBz, NCOOEt; R = Me, Et; R^1 = Me, Et; R^2 = H или R^1 = R^2 = Me.

Циклоконденсация *о*-аминокетона **369** с 1,3-диоксин-4-дионом **370** приводит к образованию пиридотиенопиридина **371**, который в результате дальнейшего взаимодействия с избытком ацетон-дикетенового аддукта трансформируется в производное пирано[2,3-*b*]пиридо[3′,2′:4,5]тиено[2,3-*e*]пиридина **372** [452].

369 + 370 → (Et_3N) → 371 → (избыток 370) →

Отмечено [221], что реакция Фридлендера также может быть с успехом использована для получения частично гидрированных дипиридотиофенов. Так, взаимодействием 4,5,6,7-тетрагидротиенопиридинов **38** с малононитрилом **134a** были получены 6,7,8,9-тетрагидропиридо[3′,2′:4,5]тиено[2,3-*b*]пиридины **373**. Эти же соединения были выделены в результате применения модифицированной процедуры, заключающейся в многокомпонентной "*one-pot*" конденсации пиридинтиолатов **37**, нитрила **134a** и α-бромкетонов. Оба подхода дают сопоставимые выходы целевых продуктов (40–60%).

где R = 4-$MeOC_6H_4$, 4-$MeSC_6H_4$, 2-ClC_6H_4; R^1 = H.

Удачным решением проблемы синтеза замещенных пиридотиенопиридинов оказалась предложенная в работе [272] методология, основанная на каскадных превращениях некоторых производных 3-цианопиридин-2(1*H*)-тиона. В целом, данный тип гетероциклизации имеет ряд преимуществ перед классическим методом аннелирования по Фридлендеру: каскадный процесс протекает быстрее, в более мягких условиях, позволяет получать целевые продукты однореакторно и с более высокими выходами. Для сравнения, алкилирование тионов **7** сопровождается замыканием цикла по Торпу с образованием тиенопиридинов **374**, длительное кипячение которых в пиридине в присутствии избытка малононитрила **134a** приводит к трициклическим продуктам циклоконденсации по Фридлендеру **375** (67–75%). С другой стороны, соединения **375** могут быть успешно получены в течение двух минут из тех же тионов **7** и 2-арил-3-бром-1,1-дицианопропенов **376** с выходами 57–95%, при этом интермедиат – тиенопиридин **377** подвергается циклизации *in situ* и выделить его не удается [272].

где Ar = Ph, 4-BrC_6H_4; R = H, Me, Ph; R^1 = H, R^2 = Me, Ph или $R^1 + R^2 = (CH_2)_n$; n = 3, 4.

Позже подход, основанный на использовании бромидов **376**, был применен в синтезе других дипиридотиофенов [185, 453]. В частности, из тиолатов **378** впервые были получены 6,9-дигидропиридо[3′,2′:4,5]тиено[3,2-*b*]пиридины **379**. Следует особо подчеркнуть, что каскадная гетероциклизация в этом случае протекает самопроизвольно в отсутствие основного катализатора [185].

где R = 4-$MeOC_6H_4$, 2-$NO_2C_6H_4$, 2-тиенил; R^1 = EtO, Me; Ar = 4-BrC_6H_4; B – пиперидин.

Из других алкилирующих агентов, используемых подобно дицианобромпропенам **376** в реакциях гетероциклизации с образованием конденсирован-

ных производных тиенопиридинов, следует отметить эфиры γ-хлорацетоуксусной кислоты **208** [147, 265, 274, 454] и 4-бромэтилкротонат (**380**) [242]. Вопросы применения реагентов **376** и **380** в синтезе гетероциклов подробно освещены в обзоре [14]. Оптимальным методом получения дипиридотиофенов **381** является каскадная реакция замещенных пиридин-2(1*H*)-тионов **7** и γ-хлор-β-кетоэфиров **208** в кипящем этаноле в присутствии KOH или EtONa; осуществление данного взаимодействия в более мягких условиях позволяет выделить в свободном виде интермедиаты – пиридин **382** и тиено[2,3-*b*]пиридин **383**, которые под действием оснований легко подвергаются гетероциклизации с образованием целевых продуктов **381** [147а]. Аналогичным образом, полученный в результате взаимодействия тиона **7** (R= R^2 = Ph, R^1 = H) с кротонатом **380** тиенопиридин **384** может быть превращен в дипиридотиофен **385** [242].

где (*а*) $ClCH_2C(O)CH_2CO_2R$ (**208**) (R = Et, Pr^i), KOH или EtONa, EtOH, кипяч.; (*б*) 10% HCl; (*в*) **230**, 10% KOH, ДМФА; (*г*) KOH или EtONa, EtOH, кипяч.; (*д*) Et_3N, EtOH, кипяч.; (*е*) $BrCH_2CH{=}CHCO_2Et$ (**380**), KOH или EtONa, EtOH; (*ж*) HCl, MeOH, кипяч., 8 ч.

1,4-Дигидропиридин-2-тиолаты пиперидиния **386** в реакции с эфиром **208** (R = Et) при нагревании в спиртовом растворе KOH образуют производное тиенопиридина **387**, из которого в более жестких условиях получен соответствующий дипиридотиофен **388** с хорошим выходом [147а].

где (*а*) **230**, KOH, EtOH, 40 °C, 86%; (*б*) KOH, EtOH, кипяч., 5 мин, 10% HCl, 72%; B – пиперидин.

Показано [147b], что взаимодействие 4-гидрокси-1*H*-тиено[2,3-*b*; 4,5-*b*]дипиридин-2-онов **381** с арилиденмалононитрилами **221** или, в случае альтернативного многокомпонентного подхода, с ароматическими альдегидами и малононитрилом **134a**, региоселективно приводит к образованию пирано[2,3-*d*]пиридо[3′,2′:4,5]тиено[3,2-*b*]пиридинов **389**.

где (*а*) Et_3N или N-метилморфолин, ДМФА или EtOH-диоксан, кипяч., 2–3 ч; HCl, 63–90%; (*б*) ArCHO, $H_2C(CN)_2$ (**134a**), Et_3N или N-метилморфолин, ДМФА, кипяч., 2–3 ч; HCl, 71–83%.

Функциональные производные *о*-бромметилбензойной кислоты **390** оказались удобными предшественниками для каскадного синтеза пиридо[3′,2′:4,5]тиено[3,2-*c*]изохинолинов **391** и **392** [455, 456]. Реакцию можно проводить двумя способами: однореакторно или же с выделением промежуточных пиридинов **393**.

391 (70–80%)

392 (60–70%)

KOH, ДМФА, $t°$

Bu^tOK, ДМФА, $t°$

7

+

390 (X = CN, COOEt)

KOH, EtOH, комнатная температура

KOH, ДМФА, $t°$

391 (60–80%)

Bu^tOK, ДМФА, $t°$

392 (60–80%)

393 (X = CN, COOEt, 70–90%)

Предложен [457] оригинальный метод получения поликонденсированных тиеноазинов. Так, радикальное бромирование пиридинтионов **394** протекает по 4-CH_3-группе с образованием бромидов **395,** взаимодействие которых с исходными тионами приводит, через формирование интермедиата **396,** – к тетрациклическим структурам **397.**

NBS (1 экв.), CCl_4, $(PhC(O))_2O_2$, кипяч., 12 ч

394

395

396

397 (64–68%)

где R = Me, Ph.

Заслуживает внимания многокомпонентный подход к синтезу замещенных 6,7,8,9-тетрагидропиридо[3′,2′:4,5]тиено[3,2-*b*]пиридинов **398**, основанный на взаимодействии пиридинтиолатов **37**, малононитрила **134a** и ацетона (способ А) [458–461]. Попытки модифицировать этот метод заменой тиолатов **37** их предшественниками – аддуктами Михаэля **399** (способ Б), введением в реакцию вместо нитрила **134a** изопропилиденмалононитрила **400** (способ В), или многокомпонентной циклоконденсацией 2-хлорбензальдегида, цианотиоацетамида **70**, кислоты Мельдрума **401**, ацетона и малононитрила **134a** (способ Г) привели к снижению выхода указанных целевых продуктов при увеличении времени протекания реакции [459].

37 + $CH_2(CN)_2$ (**134a**) + Me_2CO — *а*, метод А →

399 + **134a** + Me_2CO — *б*, метод Б ($R = 2\text{-}ClC_6H_4$) →

$Me_2C{=}C(CN)_2$ (**400**) + **37** + Me_2CO — *в*, метод В ($R = 2\text{-}ClC_6H_4$) →

RCHO + **70** + **401** + **134a** + Me_2CO — *г*, метод Г ($R = 2\text{-}ClC_6H_4$) →

→ **398**

где R = Ar, Het; R^1 = H; B – N-метилморфолин. (*а*) EtOH, кипяч., 15–25 ч, 27–51%; (*б*) EtOH, кипяч., 35 ч, 18,5%; (*в*) EtOH, кипяч., 20 ч, 33%; (*г*) EtOH, B, кипяч., 10 дней, 7%.

Показано [452], что описанная выше реакция (способ А) протекает только в присутствии кислорода воздуха. На основании этих данных был предложен следующий механизм процесса: пиридинтиолат **37** в условиях реакции окисляется до соответствующего бис(пирид-2-ил)дисульфида **402**, который взаимодействует с анионом изопропилиденмалононитрила **400** (образуется *in situ* из малононитрила **134а** и ацетона) с расщеплением S–S-связи и образованием дицианоаллилсульфида **403** и тиолата **37**. Последний снова окисляется до дисульфида, а соединение **403** вступает в реакцию каскадной гетероциклизации, приводящей к формированию дипиридотиофеновой системы. Возможность такого протекания реакции подтверждена независимым синтезом соединений **398** из дисульфидов **402** (способ Д), полученных практически количественно путем мягкого окисления тиолатов **37**; при этом целевые продукты выделены с максимальными выходами (60–75%).

где B = N-метилморфолин; R = Ar, Het; R^1 = H. (*а*) O_2, EtOH, (*in situ*); (*б*) I_2, EtOH–H_2O, 24 ч, 90–100%.

Другие пиридинтиолаты также способны взаимодействовать с динитрилом **134а** и ацетоном при кипячении в этаноле [460]. Таким образом из соединений **37** (R^1 = CO_2Alk) и **43** получены частично гидрированные пиридотиенопиридины **404** и **405** или их дегидрированные аналоги **406**. Гексагидрохинолин-2-тиолаты **407** в аналогичных условиях реагируют с образованием гексагидропиридотиенохинолинов **408**.

R, R^1, CN, O, N, H, S^-BH^+

37 (R = Ar)

134a, Me_2CO, EtOH

кипяч.

Ar, R^1, N, NH_2, O, N, H, S, CN, CH_3

404 (10–50%)

R^1 = COOMe, COOEt

R, R^1, CN, R^2, N, H, S^-BH^+

43

(R = Ar)

134a, Me_2CO, EtOH | кипяч.

Ar, R^1, R^2, N, H, S, N, NH_2, CN, CH_3

405 (20–40%)

R^1 = Ac, COOEt

R^2 = Me, Ph

Ar, R^1, R^2, N, S, N, NH_2, CN, CH_3

406 (20–30%)

R^1 = C(O)NHAr

R^2 = Me

O, Ar, CN, R, R, N, H, S^-BH^+

407

134a, Me_2CO, EtOH

кипяч.

O, Ar, N, NH_2, R, R, N, H, S, CN, CH_3

408 (7–40%)

R = H, Me

Ряд дипиридо[*b*,*b*]тиофенов получен на основе α,β-непредельных кетонов **340**, доступных по реакции Кляйзена–Шмидта из 3-амино-2-ацетилтиено[2,3-*b*]пиридинов **339** [181, 278, 444]. Как правило, циклизацию проводят в присутствии ортофосфорной кислоты. В качестве примера можно привести получение тетрациклических соединений **409** из тиенохинолинов **410** [278].

NH_2 R N S O Ar **410** H_3PO_4, AcOH кипяч.

H N Ar R N S O **409** (62–80%)

где R = H, Me, MeO; Ar = Ph, 4-$MeOC_6H_4$, 3,4-$(OCH_2O)C_6H_3$, 4-$NO_2C_6H_4$.

4-Гидроксипиридо[3′,2′:4,5]тиено[2,3-*d*]пиридин-2(1H)-он (**411**) синтезирован на основе *о*-аминокетона **412** [463]. Первая стадия процесса включает взаимодействие соединения **412** с триэтилортоформиатом или диметилацеталем ДМФА.

NH_2 CH_3 N S O **412** $HC(OEt)_3$ или $Me_2NCH(OMe)_2$ H N O N S OH **411**

Бис(тиено[2,3-*b*]пиридин-2-ил)кетоны **413** под действием H_3PO_4 подвергаются внутримолекулярной циклоконденсации с образованием 5*H*-биспиридо[3′,2′:4,5]тиено[2,3-*b* : 2′,3′-*e*]пиридин-11-онов **414** [237].

R NH_2 NH_2 R Me N S O S N Me **413** H_3PO_4

R H N R Me N S O S N Me **414**

где R = Me, 4-BrC_6H_4.

Изучены превращения тиенопиридинов **244**, содержащих в положении 2 заместители с CH-кислотными свойствами, в дипиридотиофены **415** и **416** в условиях реакции ацетилирования [399, 400].

244

$AcOH-Ac_2O$, кипяч., 8 ч
$R = CH_2C(O)C(CO_2Et)=NNHPh$

$AcOH-Ac_2O$ (2 : 1), кипяч., 4 ч
$R = CH_2C(O)CH_2C(O)NHPh$

415 (69%)

416 (50%)

1.1.1.2. Пиридотиенопиримидины

Среди всех конденсированных тиеноазинов, получаемых на основе тиено[2,3-*b*]пиридинов, в наибольшей степени изучены именно производные пиридотиенопиримидинов. Среди представителей данного класса обнаружены бактерициды [297, 424, 464, 465], фунгициды [424], иммуномодуляторы [429–431], соединения с антианафилактической и антиаллергической [432, 466–468], противосудорожной [86b], анальгетической [86b, 469] и противовоспалительной [466, 470] активностью, а также вещества, применяемые или пригодные как полупродукты в химической и фармацевтической промышленности [471–476]. Ряд данных по биологическому действию соединений данной группы приведен в обзорной работе [23]. Некоторые методы синтеза и реакции пиридотиенопиримидинов ранее были представлены в научных трудах, посвященных рассмотрению свойств тиенохинолинов [22] и 3-цианопиридин-2(1*H*)-тионов [25, 27, 69]. В настоящем разделе предпринята попытка систематизировать и обобщить информацию по химии пиридотиенопиримидинов в виде относительно самостоятельного класса соединений – производных тиенопиридина.

Прежде всего следует отметить, что все пиридотиенопиримидины, полученные в результате реакций аннелирования тиено[2,3-*b*]пиридинов, являются производными двух региоизомерных структур – 5*H*-тиено[2,3,4-*e*,*d*]пиридо[4,3-*d*]пиримидина (**417a**), либо пиридо[3′,2′:4,5]тиено[3,2-*d*]пиримидина (**417b**):

417a

417b

Синтез соединений со строением изомера **417a** осуществляют посредством внутри- или межмолекулярной циклизации замещенных 3,4-диаминотиено[2,3-*b*]пиридинов. Так, нагревание (*N*,*N*-диметиламинометилен)аминов **418** приводит к образованию трициклических производных пиримидина **419** в результате протекания реакции внутримолекулярной циклоконденсации [423].

70% AcOH, 100 °C, 30 мин

418 → 419

где R = OEt, N=CH(NMe$_2$); R^1 = OEt (87%), NHC(O)H (94%).

Обработка 3,4,6-триаминотиенопиридина **420** диметилацеталем ДМФА приводит к образованию тиенопиридопиримидина **421** [178].

$Me_2NCH(OMe)_2$, диоксан, кипяч., 2 ч

420 → 421 (85%)

Соединения **422,** производные новой гетероциклической системы – 1*H*-5-тиа-1,3,6-триазаацефенантрилена, образуются в результате кипячения 3,4-диаминотиенохинолинов **423** в избытке триэтилортоформиата. Взаимодействие полученных продуктов с циклогексиламином приводит к соответствующим амидам **424** с высокими выходами [310, 311].

$HC(OEt)_3$, кипяч.,8–11 ч

423

422 (65–81%)

$C_6H_{11}NH_2$, ДМФА

кипяч., 10–12 ч

424 (82–85%)

где R = Me, Et, Pr^i, Bu^i, C_6H_{11}; R^1 = Me, Et.

В значительном объеме представлены в литературе данные по синтезу и свойствам производных пиридо[3′,2′:4,5]тиено[3,2-*d*]пиримидина (**417b**). Все методы, используемые на практике для формирования пиримидинового кольца этих соединений, можно свести к нескольким условным типам (А–Г):

А Б В Г

Стратегия А основана на внутримолекулярной циклизации 3-аминотиенопиридинов, содержащих γ-электрофильный заместитель в положении 2, и приводящей к образованию связи N(1)–C(2) пиримидинового кольца. Ряд примеров реализации подобного подхода продемонстрирован в работах [185, 273, 274]. Так, тиенопиридины **425**, получаемые из производных 3-цианопиридин-2(1*H*)-тиона **7** и *N*-цианохлорацетамидина (**426**), подвергаются циклизации в условиях как основного, так и кислотного катализа, с образованием трициклических производных 2,4-диаминопиридина **427** (выходы составляют в среднем 60–90%). Последние также могут быть синтезированы непосредственно из тионов **7** и хлорида **426** в результате каскадного "*one-pot*" процесса.

$ClCH_2C(NCN)NH_2$ (**426**)

KOH, ДМФА

425

а или *б*, или *в*

7

1) EtOH, KOH, комн. т-ра;

2) **426**, комн. т-ра;

3) EtONa, EtOH, кипяч., 2 ч

427

где (*а*) EtONa, EtOH, кипяч., 6 ч; (*б*) 35% HCl, MeOH, 30 мин–12 ч; (*в*) Ac_2O, кипяч., 6 ч.

Изучены [274] некоторые превращения соединений **427.** При введении в реакцию вместо тионов **7** 1,4-дигидропиридин-2-тиолатов **43** успешно синтезированы соответствующие 6,9-дигидропиридо[3′,2′:4,5]тиено[3,2-*d*]пиримидины [185, 270]. С помощью описанного выше подхода удалось получить производное пиримидотиено[2,7]нафтиридина **428,** исходя из трициклической структуры **429** [301].

1) 35% HCl, MeOH, кипяч., 1 ч
2) Na_2CO_3, H_2O

429

428 (73%)

Пиридины **430** в основной среде вступают в реакцию каскадной гетероциклизации, приводящей к конденсированным пиримидинам **431**. Исходные соединения **430** можно генерировать *in situ* из 3-цианопиридин-2(1*H*)-тионов **7** [477].

430

431 (57–90%)

7

где R = H, Me, Ph, CF_3; R^1 = H; R^2 = Me, Ph или R^1 + R^2 = $(CH_2)_n$, *n* = 3,6. (*а*) $ClCH_2C(O)NHAc$, 10% KOH, EtOH, 50 °C, 30 мин; (*б*) 10% KOH, EtOH, кипяч., 1,5 ч; (*в*) HCl, pH 7.

Аналогично из *N*-цианоамида **432** в мягких условиях образуется пиридо[3',2':4,5]тиено[3,2-*d*]пиримидин **433** с умеренным выходом [265a]. Обработка пиридинтионов **7** (R, R^2 = Ar, R^1 = H) *N*-(этоксикарбонил)хлорацетамидом **434** является удобным однореакторным методом синтеза трициклических тиеноазинов **435** [265b].

где R = Ph, 4-FC_6H_4, 4-$MeOC_6H_4$; R^1 = H; R^2 = Ph, 2-тиенил. (*а*) EtOH, HCl, 5 °C, 24 ч; (*б*) 10% Na_2CO_3; (*в*) EtONa, EtOH–ДМФА (1 : 1), кипяч., 2 ч; (*г*) 10% HCl, 20 °C.

Стратегия Б ориентирована на последовательное формирование связей N(3)–C(4) и C(2)–N(3) пиримидинового кольца в ходе однореакторного синтеза. Наглядным примером использования подобного подхода является конденсация замещенных 2-алкоксикарбонил-3-(R^1-карбонил)аминотиено[2,3-*b*]пиридинов **436** с первичными аминами или гидразином, в результате которой образуются конденсированные пиримидин-4(3*H*)-оны **437** [290, 429–431, 478]; в случае R^3 = EtO конечными продуктами являются производные пиримидин-2,4-диона **438** [479]:

где R = H, Alk, Ar, COOEt; R^1 = H, Ph, Me; R^2 = Me, Et; R^3 = NH_2, H, Alk, $(CH_2)_2NEt_2$, $(CH_2)_nOH$, n = 2,3.

Другим способом введения недостающего атома азота N(3) в пиримидиновое ядро является метод, основанный на взаимодействии пиридо[3',2':4,5]тиено[2,3-*d*]оксазин-4-онов **439** с $AcONH_4$ или различными про-

изводными аммиака, обычно с гидразингидратом [48, 86b, 180, 275, 280, 289, 294, 443, 480]. Показано [48, 481], что эта реакция протекает через стадию образования производных тиенопиридина **440.**

где R^3 = Me, Ph; R^4 = H, NH_2, Ar, PhNH, $NHC(S)NH_2$.

Более часто на практике применяется В-тип построения пиримидинового фрагмента, предполагающий постадийное образование связей N(1)–C(2) и C(2)–N(3) в результате введения компонента – источника атома углерода C(2). Простейшим вариантом реализации такого подхода является внутримолекулярная конденсация 3-(ациламино)тиенопиридинов – продуктов ацилирования 3-амино-2-карбамоилтиено[2,3-*b*]пиридинов или их структурных аналогов [288, 427]. В качестве примера можно привести получение пиримидотиенобензохинолина **441** из хлорацетамида **442** [288].

где R – 2-фурил.

Однако, более удобными следует признать методы, направленные на последовательное формирование связей N(1)–C(2) и C(2)–N(3) пиримидинового ядра в результате одной синтетической операции. Для этого 3-амино-2-карбамоилтиенопиридины или их производные **443** вводят в реакцию, обычно в жестких условиях – при кипячении или сплавлении, с разнообразными одноуглеродными компонентами. В роли последних выступают уксусный ангидрид [153, 154, 172, 183, 196, 199, 256, 263, 264, 283, 289, 425, 432, 482] и хлорангидриды карбоновых кислот [161, 203, 280, 465], реактив Вильсмейе-

ра [483], муравьиная кислота [153, 154, 161, 172, 174, 180, 182, 261, 280], триметил- и триэтилортоформиат [144, 183, 256, 275, 280, 282, 293, 310, 311, 315, 318, 425, 437, 464, 484, 485], сероуглерод [144, 172, 174, 261, 263, 275, 280, 282, 289, 425, 437, 444, 464, 485], мочевина [280], альдегиды и кетоны [161, 190, 282, 444], этилхлорформиат [172], диметил- или диэтилацеталь ДМФА [179, 423], диэтилоксалат [485]. Таким образом были получены аннелированные структуры **437, 444, 445** с различными заместителями в пиримидиновом кольце. Описанные подходы также пригодны для получения соединений с частично гидрированным пиридиновым фрагментом [161]. Показана [283, 432] возможность существования пиримидонов типа **437** частично в виде 4-гидрокситаутомера. Отмечено [486], что некоторые 3-амино-2-цианотиено[2,3-*b*]пиридины при кипячении с CS_2 в пиридине в результате трансформации CN-группы в тиокарбамоильную также способны превращаться в производные тетрагидропиримидина **444** (X = Y = S, R^3 = H). Соединения **445** (R^3 = H, R^5 = Ar, Alk, R^6 = H) окисляются под действием ДДХ в кипящем ТГФ с образованием аннелированных пиримидин-4(3*H*)-онов **437** (выход 67–98%) [290].

где (*а*) Ac_2O, кипяч., R^4 = Me; (*б*) $R_4C(O)Cl$, AcOH или сплавление, R^4 = Me, $ClCH_2$, Ar; (*в*) $POCl_3$–ДМФА, R = H; (*г*) HCOOH, кипяч., R = H; (*д*) $HC(OMe)_3$ или $HC(OEt)_3$, Ac_2O, кипяч., R = H; (*е*) CS_2, пиридин, 100 °C, или диоксан, X = S, Y = S, O; (*ж*) $(NH_2)_2C(O)$, сплавление, X = Y = O; (*з*) ClCOOEt, X = Y = O; (*и*) $R^5C(O)R^6$, кипяч. в AcOH или PhMe–TsOH (кат.), R^5 = Ar, Alk; R^6 = H, или $R^5 + R^6 = (CH_2)_n$, n = 5,6.

Аналогично были получены и некоторые поликонденсированные системы со скелетом пиридо[3′,2′:4,5]тиено[3,2-*d*]пиримидина. Так, реакция 3-амино-2-(дигидроимидазолил)- или тетрагидропиримидинил)тиенопиридинов **332** с рядом одноуглеродных компонентов приводит к полициклическим азинам **446–448** [282, 485].

где R = H, Me, Ar; R^1 = H, Me; R^2 = Me, Ar или $R^1 + R^2 = (CH_2)_3$; X = H, COOEt; *n* = 1,2.

Синтез производных новой гетероциклической системы – 11-тиа-4*b*,6,10,12-тетраазаиндено[2,1-*a*]флуорена **449** осуществлен с высокими выходами при взаимодействии 2-(бензимидазол-2-ил)тиенопиридинов **450** с различными активными производными карбоновых кислот [196, 199, 203].

где R = CH_2OMe, Me; R^1 = Me, CH_2OMe; (*а*) HCOOH, Ac_2O, 40–50 °C, 30 мин, R^2 = H, 87–91%; (*б*) Ac_2O, кипяч., 3 ч, R^2 = Me, 93–95%; (*в*) $ClCH_2C(O)Cl$, $HCCl_3$, кипяч., 6 ч, $R^2 = CH_2Cl$, 72–76%.

Из числа прочих вариантов формирования пиримидинового фрагмента по способу В следует отметить подход [433], основанный на трансформации CN-группы в алкоксимидный фрагмент. Так, 3-амино-2-цианотиенопиридины **331** реагируют с диэтилоксалатом в присутствии алкоголятов натрия с образованием алкилкарбоксилатов **451**. Последние путем гидролиза превращены в соответствующие кислоты, обладающие биологической активностью.

где R = Me, Ph и др.; R^1 = H, Me, Bn; R^2 = Me, Ph и др.; R^3, R^4 = Me, Et.

Иминофосфораны **452**, полученные из азометинов **338**, вступают в реакцию аза-Виттига с некоторыми гетерокумуленами с образованием 2,3-дигидропиридо[3′,2′:4,5]тиено[3,2-*d*]пиримидинов **453** с хорошими выходами [188].

где Ar = Ph, 4-MeC_6H_4, 4-$MeOC_6H_4$; X = NR, O, S; R = Et, 4-ClC_6H_4, 4-FC_6H_4, 4-MeC_6H_4. (*а*) PPh_3, C_2Cl_6, Et_3N, MeCN, 68–72%; (*б*) RNCO, PhMe, кипяч., X = NR, 50–65%; (*в*) CO_2, PhMe, 120 °C, X = O, 57–81%; (*г*) CS_2, PhMe, 120 °C, X = S, 62–88%.

В основе способа Г лежат реакции, приводящие к формированию пиримидинового кольца посредством создания N(3)–C(4)-связи. Обычно циклизации предшествует образование еще одной связи, например, C(2)–N(3). Так, показано [315], что реакция формамидина **454** с $MeNH_2$ является удобным методом получения пиридотиенопиримидина **455**:

Аналогично взаимодействие 2-циано-3-(этоксиметилен)аминотиено[2,3-*b*]хинолина **456** и первичных аминов, в результате последовательного протекания реакций винильного нуклеофильного замещения (S_NVin) и

циклизации, приводит к получению тетрациклических соединений **457**. Последние в щелочной среде подвергаются перегруппировке Димрота, приводящей к образованию изомерных структур **458**, строение которых подтверждено встречным синтезом из амина **459** [487].

RNH_2 — **457** (80–82%); 2 N NaOH, 90°C, 20–32 ч, 80–90% — **458**; **456** — NH_3 — **459**; BnCl (R = Bn)

где R = Me, Ph, Bn.

Последовательная обработка триэтилортоформиатом и гидразином *о*-аминонитрила **334** приводит через стадию выделения соответствующего этоксиметиленамина к образованию пентациклического соединения **460** [425].

334 — 1) $HC(OEt)_3$ 2) $N_2H_4 \cdot H_2O$ — **460**

Несомненую ценность представляют реакции, протекающие с одностадийным образованием связей N(1)–C(2) и N(3)–C(4). Исходными соединениями для превращений такого рода чаще всего являются различные 3-аминотиенопиридины **11** и формамид. Последний выступает и как растворитель; высокие выходы конечных продуктов достигаются кипячением соединений **11** в формамиде на протяжении нескольких часов. Такой метод получения производных пиридотиенопиримидина входит в синтетический арсенал с начала 70-х годов прошлого века [48]. За последнее время этим способом был получен ряд поликонденсированных азинов с общими формулами **437** и **461** [248, 280, 282, 283, 297, 304, 316, 319, 424, 482].

Вместо формамида для одностадийного введения фрагмента C(2) – N(3) с успехом используют различные изотиоцианаты. В этом случае образуются полициклические производные тетрагидропиримидина **444** [86b, 280, 424, 464, 488].

где R^3 = Ar, Alk; X = S; Y = NH, O; Z = CN, COOEt, $C(O)NH_2$.

Применение алкилцианидов для синтеза пиридотиенопиримидинов было впервые предложено в 1980 году [489]. При этом конечным продуктам взаимодействия аминоэфира **462** (R = R^1 = Me) с ацетонитрилом была приписана структура конденсированного 4-гидроксипиримидина **463**. В более поздней работе [316] соединения, полученные в результате аналогичной реакции, описаны как производные пиримид-4(3*H*)-она **464**.

Производные пиридотиенопиримидина, полученные с помощью подходов А–Г, благодаря наличию функциональных групп являются привлека-

тельными объектами для дальнейших химических преобразований. Так, аннелированные производные частично гидрированных пиримидинов, содержащие в положениях 2 и/или 4 тиокарбонильную функцию, способную к ентиолизации, легко подвергаются *S*-алкилированию в щелочной среде при действии различных алкилгалогенидов [144, 275, 280, 485, 486, 488]. С использованием этой реакции из тиенохинолинов **68** в три стадии получены пентациклические соединения **465** [444]:

68 → 1) CS_2, Py; 2) $PhC(O)CH_2Br$, AcONa; 3) H_2SO_4, AcOH → **465**

где R = Ph, 4-$MeOC_6H_4$, 4-ClC_6H_4; R^1 = EtO.

Известен [280] пример алкилирования соединений **427** по атому азота N(3). Восстановление пиридотиенопиримидиновой системы под действием избытка никеля Ренея, сопровождающееся десульфуризацией, описано в работе [423]. Трансформация одной или обеих аминогрупп соединения **427** в карбонильные функции [274] является альтернативным методом получения частично гидрированных пиримидиновых структур **437** и **444**.

427 → 48% HBr, кипяч., 83% → **437**

427 → $NaNO_2$, H_2SO_4, 0°C, 61% → **444**

где R = R^2 = Me; R^1 = R^3 = H; R^4 = NH_2; X = Y = O.

Одной из наиболее известных реакций из широкого спектра химических трансформаций пиридотиенопиримидинов является превращение пиримидинов **437** в хлориды **466** [144, 190, 256, 294, 319, 423, 443, 464, 484, 490]. Подвижность атома хлора обуславливает высокую реакционную способность соединений **466** при взаимодействии с различными нуклеофильными агентами. Таким образом получены соединения **467** [144, 190, 319, 425, 443, 484, 491, 492], а реакцией с тиомочевиной – 4-тиоксопроизводные **468**. Алкилирование последних протекает селективно по атому серы [319, 423, 443, 484].

где R^4 = H, Me, Ar; X = $NHNH_2$ (**а**), OAlk, $NAlk_2$, NHAr и др. (*а*) $POCl_3$ или $POCl_3$–PCl_5, кипяч.; (*б*) XH или XNa; (*в*) $(NH_2)_2C(S)$, Pr^iOH или PhMe, кипяч.

Реакция хлоридов **466** с гидроксиалкиламинами приводит к образованию тетрациклических продуктов циклоконденсации **446** [490].

где R = Me, 4-BrC_6H_4; R^1 = H, Me, Bn, 4-$NCC_6H_4CH_2$; R^2 = Me, Ph, 4-BrC_6H_4; X = H, Me, Ph; n = 1, 2.

Содержащие остаток гидразина в положении 4 соединения **467а** могут вступать в различные реакции конденсации с альдегидами и кетонами, а также легко подвергаются ацилированию и взаимодействуют с ацетилацетоном с образованием производных пиразола [144, 190, 443, 493, 494]. Однако более интересными представляются реакции аннелирования серусодержащих азинов **467а**, основанные на конденсации последних с различными электрофильными агентами и ведущие к формированию азольного цикла. Таким образом получены производные 1,2,4-триазола **469**, **470** и тетразола **471** [190, 319, 443, 484, 491, 493–495].

где (*а*) HCOOH, кипяч., R^4 = H; (*б*) $HC(OEt)_3$, TsOH (кат.) или Ac_2O, кипяч., R^4 = H; (*в*) AcOH, кипяч., R^4 = Me; (*г*) PhC(O)Cl, кипяч., 2 ч, R^4 = Ph; (*д*) ArCHO, диоксан, кипяч., 3 ч, затем $SOCl_2$, 100 °C, 2 ч, R^4 = Ar; (*е*) $CH_2(COOEt)_2$ (**209**), кипяч., 6 ч, R^4 = CH_2CO_2Et; (*ж*) CS_2, Py или Pr^iOH, кипяч., X = S; (*з*) ClCOOEt, пиридин или ТГФ, X = O; (*и*) $NaNO_2$, AcOH.

Соединения **471** могут быть получены встречным синтезом из хлоридов **466** и азида натрия в кипящей уксусной кислоте [443, 484]. Однако имеются данные [190], что в ряде случаев попытки получить производные тетразола таким способом, равно как и из гидразина **467а**, не увенчались успехом – реакция останавливается на стадии образования конденсированных 4-азидопиримидинов.

Производные триазолопиримидина также получены циклоконденсацией *N,N*-динуклеофильного полициклического пиримидина **460** с некоторыми электрофилами [425]. Продуктами этой реакции являются соединения **472** с [2,3-*c*]-типом аннелирования, изомерные более распространенным конденсированным 1,2,4-триазоло[4,3-*c*]пиримидинам **469** и **470**, что выделяет описываемый метод среди прочих.

где R = H, CH_2COOEt.

Аналогичный подход к синтезу производных 1,2,4-триазоло[2,3-*c*]пиримидина ранее продемонстрирован в работе [495]. Так, взаимодействие пиридотиенопиримидина **473** с тиофосгеном ведет к образованию тиона **474**. Замена тиофосгена на сероуглерод дает возможность получить поликонденсированный 1,2,4-тиадиазол **475**.

$C(S)Cl_2$, диоксан; CS_2

473; **474** (73%); **475** (77%)

1.1.1.3. Пиридотиенотриазины

Отдельные сведения по синтезу соединений данного класса можно обнаружить в ранних обзорных работах [25, 48] в связи с изучением свойств их предшественников – 3-цианопиридин-2(1*H*)-тионов. Перспективность изучения свойств и методов получения пиридотиенотриазинов подтверждается обнаружением среди соединений этой группы ряда препаратов, обладающих анальгетической и противосудорожной [86b], антимикробной [465], противогрибковой [496], противоопухолевой [296] и антианафилактической [497, 498] активностью. В работе [23] также указывается на антиаллергическое действие представителей этого класса. Несмотря на заметное количество имеющихся данных по получению пиридотиенотриазинов, число синтетических подходов к формированию триазинового цикла в ряду тиено[2,3-*b*]пиридинов невелико. Прежде всего, нами обнаружена информация о производных только 1,2,3-триазиновой системы, которые представлены в литературе двумя изомерами **476a** и **476b**.

476a; **476b**

Так, 3, 4-диаминотиенохинолины **423** в условиях реакции диазотирования с хорошими выходами превращаются в производные новой гетероциклической системы – 1*H*-5-тиа-1,2,3,6-тетраазаацефенантрилена **477** [310, 311].

$NaNO_2$

70% H_2SO_4, –5 °C, 1 ч

423 → **477** (67–75%)

где R = Me, Et, Pr^i, Bu^i, C_6H_{11}.

Тот же подход к построению триазинового фрагмента используется и в синтезе всех пиридо[3′,2′:4, 5]тиено[3,2-*d*][1, 2, 3]триазинов со структурой изомера **476b**. Источником атома азота N(2) обычно является азотистая кислота, которую генерируют *in situ* из $NaNO_2$ и AcOH, нередко в присутствии HCl или H_2SO_4; сама реакция протекает в мягких условиях и с хорошими выходами (в среднем 60–80%). Отмечен [499] единственный пример использования изоамилнитрита в качестве источника атома азота. Следует, однако, отметить, что диазотирование с помощью $NaNO_2$ – AcOH выглядит более предпочтительным, так как в этом случае выходы целевых продуктов выше, к тому же изоамилнитрит стоит дороже нитрита натрия. Наиболее изучено получение конденсированных 1,2,3-триазин-4(3*H*)-онов **478** из производных 3-амино-2-карбамоилтиено[2,3-*b*]пиридина **443** [144, 174, 176, 179, 182, 256, 275, 280, 289, 464, 465, 497–499].

$NaNO_2$, AcOH / H_2O, H^+, 0–20°C

443 → **478**

где R^3 = H, Ar, Het.

Аналогичным образом из тиенопиридинов **332** получены тетрациклические структуры **479** [485].

$NaNO_2$, H^+

332 → **479**

где R = H, Me, 4-BrC_6H_4; R^1 = H, Me; R^2 = Me, Ph, 4-BrC_6H_4; n = 1, 2.

Диазотирование 2-(бензимидазол-2-ил)тиенопиридинов **480** в мягких условиях приводит к образованию производных новой гетероароматической системы – бензо[4,5]имидазо[1,2-*c*]пиридо[3′,2′:4,5]тиено[2,3-*e*][1,2,3]триазина **481** [500].

480 → (NaNO$_2$, H$_2$SO$_4$; AcOH, 0–5°C) → 481 (87–97%)

где R = H, NO$_2$; R^1 = CH$_2$OMe, Me; R^2 = Me, CH$_2$OMe.

Конденсированные 4-хлор-1,2,3-триазины **482** получают обработкой *о*-аминонитрилов **331** нитритом натрия в кислой среде. Как и в случае аналогичных 4-хлорпроизводных пиримидина **466**, атом галогена легко может быть замещен действием нуклеофильных реагентов [144, 296, 486, 497, 498].

331 → (NaNO$_2$, AcOH; HCl, 0–20°C) → 482 (50–80%) → 483

где X = NHNH$_2$ (**а**), NH$_2$, MeO, SH, NHNHPh, остаток первич. или вторич. амина.

Показано [486], что на основе 4-гидразинотриазинов **483а** возможны реакции дальнейшего аннелирования. Таким образом, в результате циклоконденсации с сероуглеродом или нитритом натрия были получены пентациклические структуры **484** и **485** соответственно.

483а → (CS$_2$, сухой пиридин; 100°C, 5 ч) → 484 (72%)

483а → (NaNO$_2$, HCl; H$_2$O, 0°C) → 485 (65%)

где R = 4-ClC$_6$H$_4$; R^1 + R^2 = (CH$_2$)$_4$.

Примечательно, что обработкой соединений **478** (R^3 = H) $POCl_3$, $SOCl_2$ или PCl_3 нельзя препаративно получить хлориды **482**, так как триазиновый цикл разрушается под действием этих реагентов [499]. В частности, в результате взаимодействия триазин-4(3*H*)-она **486** с оксихлоридом фосфора образуется смесь хлорпроизводного **487** и пиридотиенооксазина **488** с преобладанием последнего.

$POCl_3$, MeCN, кипяч., 6 ч

486

487 (24%) + **488** (36%)

где R =

Из числа других реакций пиридотиенотриазинов следует отметить протекающее селективно по атому N(3) алкилирование соединений **478** (R^3 = H) с образованием соответствующих 3-алкилпроизводных [86b, 499].

1.1.1.4. Пиридотиенооксазины

Отдельные вопросы по синтезу и реакциям пиридотиенооксазинов были представлены в обзорных работах [25, 48]; в целом информация по данному классу соединений ранее не обобщалась. Данные о биологической активности пиридотиенооксазинов и их конденсированных производных немногочисленны. Так, сообщается о антибактериальном [297] и возможном противоопухолевом и радиопротекторном действии [180, 501]. В обзоре [23], данный тип соединений не представлен вообще.

На практике для получения производных пиридо[2',3':**5,4**]тиено[3,2-*d*]оксазиновой системы наиболее часто применяется метод синтеза, основанный на циклоконденсации 3-аминотиено[2,3-*b*]пиридин-2-карбоновых кислот **326** (или соответствующих солей **327**) с ангидридами карбоновых кислот (обычно – Ac_2O) при кипячении [180, 258, 280, 283, 289, 294, 443, 502, 503]. Выходы продуктов **439** составляют в среднем 60–75%.

где R^4 = Me, Et, Pr, Ph.

Известна другая модификация этого подхода [275] – вместо кислот **326** в реакцию в аналогичных условиях вводят соответствующие анилиды **443** (R = H, $R^1 + R^2 = C_4H_4$). Таким способом был получен оксазинотиенохинолин **489**. Необходимо, однако, отметить, что по многочисленным данным в этих условиях следует ожидать образования производных пиримидина **437**, а не 1,3-оксазина. Видимо, для разрешения данного противоречия необходимы дополнительные исследования.

где R = H; $R^1 + R^2 = C_4H_4$; R^3 = Ph, 4-MeC_6H_4, 4-ClC_6H_4.

Из числа прочих методов синтеза аннелированных оксазинов, содержащих фрагменты пиридина и тиофена, необходимо отметить рассмотренное в работе [499] превращение пиридотиенотриазин → пиридотиенооксазин, а также получение в две стадии из бензотиенооксазина **490** производных бензотиенопиридооксазина **491** и **492** [501].

Довольно подробно изучено раскрытие 1,3-оксазинового цикла под действием различных N-нуклеофилов. Как было показано ранее, реакция соединений **439** с первичными аминами, гидразином или ацетатом аммония через образование тиенопиридинов **440** [481] приводит к пиридотиенопиримидинам **437** [48, 180, 275, 280, 289, 294, 443, 480, 481]. В то же время отмечено [499], что взаимодействие производных оксазина **488** со вторичными аминами и этилатом натрия, а в ряде случаев с первичными аминами и гидразином, останавливается на стадии образования соединений **493**, аналогичных структурам **440**.

где (*а*) $R^1 = NHNH_2$, $NH(CH_2)_3NH_2$, NHMe, NHPr, NHBn; ДМФА, 20–25 °С, 71–90%; (*б*) R^1 – остаток вторич. амина; ДМФА, 100 °С, 86–88%; (*в*) R^1 = EtO; EtONa, EtOH, кипяч., 15 мин, 84%.

В работах [480, 502, 504, 505] описано получение ряда альтернативных продуктов раскрытия оксазинового цикла при атаке *N*-нуклеофилами. Так, взаимодействие соединений **439** с циклическими вторичными аминами, помимо ожидаемых диамидов **494**, приводит к образованию амидинов **495**. Вместе с тем, в аналогичных реакциях – как с вторичными, так и с первичными аминами – наблюдалось образование только вышеуказанных амидинов с выходами 45–90% [502, 505]. Полученные таким образом соединения являются ингибиторами липоксигеназ [504] и проявляют антиаллергические свойства [505]. Показано [480], что получение того или иного продукта из четырех возможных (**437, 493–495**) зависит от условий проведения реакции, а также от строения исходного субстрата **439** и *N*-нуклеофила.

439 → (R⁴NH₂) 437; (HNR⁴R⁵) 493; (HNR⁴R⁵) 494; (HNR⁴R⁵) 495

1.1.1.5. Другие конденсированные структуры

В этом разделе описаны методы синтеза и реакции полициклических серусодержащих азинов с тиено[2,3-*b*]пиридиновым ядром, которое аннелировано с кольцом, отличным от пиридинового, пиримидинового, 1,2,3-триазинового или 1,3-оксазинового. Данные, касающиеся таких соединений, носят разрозненный характер и представлены зачастую единичными примерами. Некоторые сведения по этому вопросу приведены в обзорах [23, 48].

Информация о превращениях тиено[2,3-*b*]пиридин → тиеноизохинолин довольно ограничена. В работах [145, 149, 269] описан метод, основанный на взаимодействии по Михаэлю 4-алкил-5-цианотиено[2,3-*b*]пиридинов **496** с бензилиденмалононитрилом (**221**, R = Ph). При этом во всех трех случаях были получены продукты различного строения (**497–499**), даже при использовании одних и тех же исходных реагентов. Условия реакции приведены только в работе [149].

Из числа прочих реакций, приводящих к аннелированию тиенопиридинов с бензольным кольцом, следует отметить получение бензотиенопиридина **500**, осуществленное взаимодействием соединения **343** с малононитрилом [404].

Исходя из тиенохинолина **501**, синтезирован 3-гидроксифуро[2′,3′:4,5]тиено[2,3-*b*]хинолин-2-карбоксамид **502** [506a]. Вероятно, это единственный пример синтеза фуротиенохинолиновой системы.

Удобным способом получения ряда тетрациклических тиеноазинов оказалось аннелирование дитиено[2,3-*b*:3,4-*d*]пиридина (**503**) или его производ-

ных в условиях реакций циклоприсоединения. В частности, в результате обработки соединения **503** диметилацетилендикарбоксилатом (ДМАД, **235b**) или последовательного взаимодействия с тетрацианоэтиленоксидом (TCNEO) и ДМАД были выделены дитиенохинолизин **504** и дитиеноиндолизин **505** [506b].

где (*а*) ДМАД (**235b**), PhH, комнатная температура, 2 ч, 65%; (*б*) TCNEO, CH_2Cl_2, –10 °C, 1 ч, 86%; (*в*) **235b**, MeCN, комнатная температура, 1 ч, 72%.

Циклоконденсация тиенопиридинов **506** с метилтиогликолятом по Торпу–Дикману предложена в качестве метода синтеза дитиено[2,3-*b*:2′,3′-*d*]пиридинов **507** [239].

где R = Ac, CN, Bz, 4-$BrC_6H_4C(O)$, COOEt.

В ряде работ описано получение соединений с пирролотиенохинолиновым скелетом. Осуществлен синтез пирроло[2,3-*d*]тиено[2,3-*b*]пиридинов [150] и замещенного пиридотиенопирролохиноксалина [507]. Предложен [313], основанный на реакции Бишлера–Напиральского, метод получения производных новых гетероциклических систем – пиридо[3′,2′:4,5]тиено[2,3-*b*]пирролизина **508** и пиридо[6′,5′:4,5][3′,2′:4,5]дитиено[2,3-*b*′:2,3-*b*]дипирролизина **509**, соответственно из соединения **510** и его дитиеноаналога **511**.

$$\xrightarrow[\text{2) KOH}]{\text{1) } POCl_3\text{, 36 ч}}$$

511

509 (42%)

Представляет интерес информация о синтезе соединений со структурным фрагментом имидазо[4′,5′:4,5]тиено[2,3-*b*]пиридина [153, 180, 290, 464, 508]. Построение имидазольного ядра в большинстве случаев основано на трансформации гидразидов **328** в ацилазиды **512**, которые, в свою очередь, в условиях перегруппировки Курциуса дают продукты внутримолекулярной циклизации **513**.

$$\xrightarrow{NaNO_2\text{, }H^+}\qquad\xrightarrow[\text{кипяч.}]{\text{ксилол}}$$

328 **512**

513

Известно несколько подходов к синтезу пиразолотиенопиридинов. Так, обработка тиенопиридина **239** (R = Bz) гидразингидратом приводит к образованию трициклической структуры **514** [398].

$$\xrightarrow{N_2H_4 \cdot H_2O}$$

239 (R = Bz) **514** (70%)

Показано [130, 233, 255, 257, 262, 509], что ряд пиразоло[3′,4′:4,5]тиено[2,3-*b*]пиридинов может быть получен из некоторых тиенопиридинов **326** или их предшественников, сульфидов **515**. Вероятно, реакция протекает через стадию образования соответствующих гидразидов **328**, что подтверждается встречным синтезом, основанным на циклоконденсации последних [92, 182, 259, 262]. Конечные продукты в разных работах описаны как производные 3-гидрокси-1*H*-пиразола **516a**, либо как оксотаутомеры **516b**.

где (*а*) избыток $N_2H_4 \cdot H_2O$; (*б*) AcOH, кипяч.

В качестве метода построения тиенопиразолопиридиновой системы предложены [177, 239] реакции нуклеофильного замещения заместителя в положении 4 тиенопиридинового ядра на остаток гидразина, сопровождающиеся спонтанной гетероциклизацией в условиях реакции. Примером реализации такого подхода может служить получение пиразоло[3,4-*d*]тиено[2,3-*b*]пиридина **517** из тиенопиридина **518** [177].

Осуществлен [201, 441, 442] синтез производных новой гетероциклической системы – изооксазоло[3′,4′:4,5]тиено[2,3-*b*]пиридина **519**, основанный на термолизе *о*-азидокетонов **319**. Один из полученных таким способом продуктов (R^1 = Ph) обладает росторегулирующей и антистрессовой активностью [442].

MeO, N_3, R, Me, N, S — **319**; ксилол, кипяч. → MeO, N, O, Me, N, S, R^1 — **519** (60–81%)

где R = C(O)R^1; R^1 = Ph, 4-BrC_6H_4, 1-адамантил.

Описан [511] способ получения производных тиазолотиенопиридина. Так, реакцией 3-амино-4,6-диметил-2-фтортиенопиридина **59** (R = Me) с фенилизотиоцианатом или бензоилизотиоцианатом, генерируемым *in situ*, с хорошими выходами получены соединения **520**.

CH_3, NH_2, F, R, N, S — **59** (R = CH_3)

а → CH_3, N, NHPh, S, H_3C, N, S — **520a** (76%)

б → CH_3, N, NHC(O)Ph, S, H_3C, N, S — **520b** (75%)

где (*а*) PhNCS, K_2CO_3, диоксан, 20 °C, 48 ч; кипяч., 30 мин; (*б*) PhC(O)Cl, NH_4SCN, диоксан, 20 °C, 2 ч; кипяч., 10 мин.

Превращение тиено[2,3-*b*]пиридин → пирано[2′,3′:4,5]тиено[2,3-*b*]пиридин осуществлено взаимодействием кетонов **521**, доступных в результате гидролиза соответствующих 3-аминотиенопиридин-2-карбоновых кислот **326** [48], с арилиденмалононитрилами **221** в присутствии основания [444, 511–513]. Конечные продукты **522** также получают многокомпонентным взаимодействием соединения **521**, малононитрила и ряда (гетеро)ароматических альдегидов; замена последних циклическими кетонами **365** позволяет получить спиросочлененные конденсированные пираны **523** [513].

где $R = R^2 = Me$, $R^1 = H$, или $R = Ph$, $4\text{-}MeOC_6H_4$, $4\text{-}ClC_6H_4$, $R^2 + R^1 = (CH_2)_4$; $X = CH_2$, CHAlk, NAlk, NAc, NCO_2Et, NBoc, NCbz.

В работах [438, 439] рассмотрен многостадийный синтез производных пиридо[3′,2′:4,5]тиено[2,3-*e*]пирроло[1,2-*a*]пиразина. Ключевой стадией, на которой происходит аннелирование пирроло[1,2-*a*]пиразинового фрагмента, является трансформация ацилазид **524** → продукт **525**, протекающая посредством перегруппировки Курциуса и последующей внутримолекулярной циклоконденсации. Соединение **525** в две стадии превращено в гидразиновое производное **526**, которое в дальнейшем было успешно использовано для получения пентациклических структур **527** и **528a–c** [439]:

где (*а*) X = O, ксилол, кипяч., 1 ч, 89%; (*б*) X = S, P_2S_5, пиридин, кипяч., 6 ч, 77%; (*в*) $N_2H_4 \cdot H_2O$, пиридин, кипяч., 6 ч, 70%; (*г*) $NaNO_2$, AcOH, 5 °C, 1 ч, 68%; (*д*) R = Me (**a**), Ac_2O, кипяч., 2 ч, 84,6%; (*е*) R = H (**b**), $HC(OEt)_3$, MeOH, кипяч., 4 ч, 68%; (*ж*) R = SH (**c**), CS_2, пиридин, кипяч., 8 ч, 75,3%.

Необходимо отметить несколько методов синтеза производных пиридотиенопиридазина. В работах [252, 260, 261, 263] для формирования пиридазинового цикла использована реакция 3-амино-2-ацетилтиенопиридинов **339** с нитритом натрия в кислой среде. В различных источниках указывается на существование конечного продукта в разных таутомерных формах **529a, b**.

$NaNO_2$, H^+

339 ($X = NH_2$) **529a** или **529b**

Внутримолекулярная циклизация функционально замещенного тиенопиридина **239** также приводит к образованию аннелированного пиридазина **530** с приемлемым выходом [399].

H_2SO_4, 100°C, 4 ч

239 **530** (55%)

где R = C(O)C(=NNHPh)C(O)NHPh.

Предложен [253, 254] новый метод построения конденсированных циннолинов, заключающийся в образовании (—N=N—)-связи взаимодействием амино- и нитрогруппы в среде триэтилфосфита. Таким способом, исходя из 2-(*о*-нитробензилтио)-3-цианопиридинов **393** ($X = NO_2$), через стадию образования соответствующих тиенопиридинов **531** получен ряд пиридо[3′,2′:4,5]тиено[2,3-*c*]циннолинов **532**. Описан предполагаемый механизм превращения.

393 (X = NO_2) → 10% KOH, ДМФА, комнатная температура, 2 ч → 531 (55–95%) → $P(OEt)_3$, кипяч., 6 ч → 532 (30–40%)

где R = H, Me, CF_3; R^1 = H; R^3 = Me, Het.

При обработке гидразингидратом диэфира **533** происходит замыкание пиридазинового цикла, приводящее к образованию производного тиено[3′,2′:5,6]пиридо[2,3-*d*]пиридазина **534** с высоким выходом [514, 515].

533 → 1) $N_2H_4 \cdot H_2O$, MeOH, кипяч. 2) 2 N HCl, кипяч. → 534 (89%)

О тиенопиридинах, аннелированных с шестичленными циклами, отличными от рассмотренных выше, известно немного. Установлено [516], что производное пиридотиенотиазина **535** является удобным исходным реагентом для получения ряда конденсированных пиримидинов с общим строением, соответствующим формулам **446** и **468**. Обработка соединения **535** пирролидином приводит к раскрытию тиазинового цикла и образованию тиенопиридина **536**.

535 → пирролидин → 536

Имеются сведения о получении поликонденсированных структур, содержащих ядро ди- или триазепина наряду с тиено[2,3-*b*]пиридиновым фрагментом. Так, предложены [427, 428] два способа получения пентациклических диазепинов **537**, исходя из соединений **480**.

Производные пиридо[3′,2′:4,5]тиено[3,2-*e*][1,4]диазепина **538** легко и с практически количественными выходами образуются в результате термической внутримолекулярной циклизации тиенопиридинов **539** [240c].

где R = H, Me, CF_3, Ph; R^1 = H, Ac, CN; R^2 = Me, NH_2, CF_3, Ph, 2-тиенил, 4-пиридил; R^3 = H, Me, Pr^i, Bn; R^4 = H или $R^3 + R^4 = (CH_2)_3$.

Установлено, что при обработке тиенопиридина **540** гидратом 1,2-диаминоэтана в присутствии CS_2 наряду с трансформацией нитрильной группы в имидазолиновую протекает параллельная реакция циклоконденсации, в результате которой формируется диазепиновый цикл в молекуле конечного продукта **541** [238].

где Ar = 4-$MeOC_6H_4$. (*a*) CS_2, $H_2N(CH_2)_2NH_2 \cdot H_2O$, кипяч., 40 мин.

Пиридотиенотриазепин **542** был получен при взаимодействии гидразида **308** с этилхлорформиатом при нагревании [464].

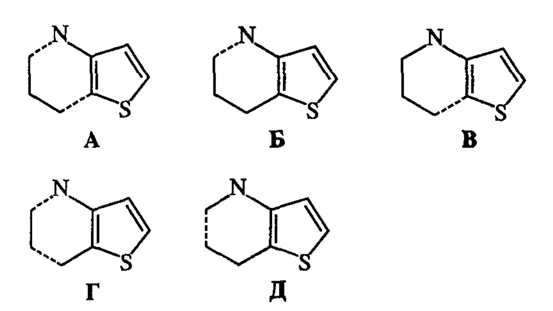
В соответствии с данными работы [508] циклоконденсация соединений **543** с триэтилортоформиатом приводит к образованию конденсированных производных 1,2,4-триазепина **544**.

где X = CH_2, O; R = H, Me.

1.2. ТИЕНО[3,2-*b*]ПИРИДИНЫ

Методы получения и свойства производных тиено[3,2-*b*]пиридина по сравнению с данными для [2,3-*b*]-изомера представлены в литературе в меньшем объеме. Отдельные упоминания по вопросам синтеза рассматриваемой гетероциклической системы и конденсированных аналогов можно встретить в обзорах [14–16, 22, 23, 27, 51, 54, 55]. Фундаментальные сведения о химии [3,2-*b*]-изомера приведены в обзоре Дж. Баркера [58]. Простейший незамещенный тиено[3,2-*b*]пиридин **2** был впервые получен в 1960 году в результате высокотемпературной обработки 2-винилпиридина сероводородом в присутствии катализатора, однако выход продукта был крайне низким (< 2%) [517a]. Конденсированный пиридин **2** может быть синтезирован флэш-вакуумным пиролизом *O*-метилоксима **546** в газовой фазе с выходом 33%; реакция протекает через стадию образования сопряженного иминильного радикала **547** [517b].

Хорошо изучено биологическое действие соединений со структурным фрагментом тиено[3,2-*b*]пиридина. Так, среди представителей данного класса веществ найдены антагонисты рецепторов эндотелина [518], лиганды рецепторов γ-аминомасляной кислоты головного мозга [138, 519–521], иммунорегуляторы [522–526], гербициды [527, 528], блокаторы кальциевых каналов [529, 530], антагонисты α-1-адренорецепторов [531], средства химического контроля синаптической трансмиссии [532, 533], ингибиторы топоизомеразы [534], 5-липоксигеназы [104], связи фактора роста нейронов с рецепторами p75NGF [535], антагонисты лейкотриена [536–538]. Помимо того, обнаружены вещества с противовоспалительным [104, 522, 537, 538–540], антиаллергическим [104, 538, 541], анальгетическим [522, 539], антираковым [542], противоопухолевым [543], противоастматическим/бронходиляторным [104, 524, 544], действием, соединения с противосудорожной [448], антихолинэстеразной [545] активностью, регуляторы деятельности ЖКТ [546–549], улучшающие память ингибиторы ацетилхолинэстеразы [550, 551], вещества, пригодные для лечения нервных расстройств [392, 540, 548] и бактерициды [96, 552, 553]. Отмечено [552], что в общем случае антибактериальное действие тиено[3,2-*b*]пиридинов превышает таковую активность для производных [2,3-*b*]-изомера. В обзоре [23] (данные до 1985 года) также указывается на преимущественно бактерицидную активность соединений с [3,2-*b*]-типом аннелирования. Несомненно, такое разнообразие интересных свойств должно было вызвать разработку удобных синтетических подходов к построению тиено[3,2-*b*]пиридиновой системы. Большинство известных методов получения основано на применении доступных 3-аминотиофенов или их N-производных. При этом возможны следующие основные способы формирования пиридинового ядра (А–Д):



Различные варианты построения трициклической системы пиридо[3',2':4,5]тиено[3,2-*b*]пиридина **357a** предложены в работах [147, 181, 185, 237, 242, 265a, 265b, 272, 278, 279, 388, 399, 400, 448–463] и подробно рассмотрены в разделе 2.1. Стратегия А в органическом синтезе реализуется достаточно часто и предусматривает образование, иногда постадийное, связей N(1)–C(2) и C(4)–C(5) пиридинового фрагмента в реакциях 3-аминотиофенов с различными трехуглеродными "3С-компонентами". В частности, такой тип гетероциклизации лежит в основе предложенных С. Гроновицем методов получения некоторых простейших [3,2-*b*]-конденсированных тиеноазинов. Так, взаимодействие карбамата **548** с *о*-формилбензолборной кислотой **549** в условиях модифицированной реакции Сузуки приводит к образованию незамещенного тиено[3,2-*c*]хинолина **550** [554].

548 **549** **550** (90%)

HCl, Pd(0)

Введение тиенил-3-карбамата **548** в реакцию кросс-сочетания Стилле с *о*-формил(триметилстаннил)пиридинами **97–99** [334] или ацеталем **100** [334, 555, 556] позволяет получить ряд изомерных тиенонафтиридинов **551–554**. Установлено, что добавление CuO в реакционную смесь способствует увеличению скорости протекания реакции [555].

97 + **548** —*а*→ **551** (32%)

98 + **548** —*а*→ **552** (48%)

99 + **548** —*а*→ **553** (13%)

100 + **548** —*б*→ **554** (57%)

где (*а*) $PdCl_2$(*dppb*), CuO, N_2, ДМФА, 100 °С; (*б*) $Pd(PPh_3)_4$, CuO, N_2, ДМФА, 100 °С, HCl, 3 ч; ($PdCl_2$(*dppb*) – дихлор(дифенилфосфинбутан)палладий (II)).

В альтернативном варианте кросс-сочетания, базирующемся на взаимодействии 2-(триметилстаннил)тиенил-3-карбамата **555** с *о*-галогенпиридинкарбальдегидами **106–109**, те же продукты выделены с более высокими выходами [335].

где (*а*) $PdCl_2$(*dppb*), N_2, ДМФА, 100 °С, 2 ч; (*б*) $PdCl_2$(*dppb*), CuO, N_2, ДМФА, 100 °С, 2 ч.

Показано, что вместо пиридина **109** в реакцию в аналогичных условиях могут быть введены 3-формил-2-хлорпиридин-*N*-оксид или 2-(2-бром-3-пиридил)-1,3-диоксолан-*N*-оксид; конечными продуктами в этом случае являются соответствующие *N*-оксиды тиено[*b*][2, 5]нафтиридина, которые также могут быть получены окислением "родительских" систем *м*-хлорнадбензойной кислотой [557].

Представляет интерес сообщение [368] о синтезе ряда монозамещенных бензотиено[3,2-*b*]пиридинов по Штаудингеру; исходный иминофосфоран **556**, синтоновый эквивалент 3-аминобензотиофена, получен обработкой 3-азидобензо[*b*]тиофена (**557**) трифенилфосфином.

где R = H, Ph, Me, R^1 = H или R = H, R^1 = Me.

Достаточно часто применяются подходы построения пиридинового кольца, в основе которых лежит реакция Гоулда–Джекобса [552, 553, 558, 559]. Данные превращения можно выразить общей схемой:

где R = H или COOK; X = COOEt, CN.

В качестве примера реализации такого способа формирования тиенопиридиновой системы можно привести реакцию внутримолекулярной циклизации енаминодиэфира **558**, ведущую к образованию соединения **559**, которое обладает антигипертензивным и антибактериальным действием [559].

558 → TsOH, Ac_2O, ксилол, кипяч., 26 ч. → **559** (71%)

В патенах [519–521] описано получение тиенопиридина **560** – полупродукта синтеза модуляторов рецепторов γ-аминомасляной кислоты (GABA), исходя из аминокислоты **561** и этил(*п*-фторбензоил)ацетата (**562**).

561 + 4-$FC_6H_4C(O)CH_2COOEt$ (**562**) → 1) TsOH·H_2O, PhMe, кипяч., 20 ч; 2) Ph_2O, 220°C, 2 ч → **560** (17%)

Конденсация 3-аминотиофена (**563**), триэтилортоформиата и кислоты Мельдрума **401** приводит к образованию промежуточного аминометиленпроизводного, в результате термической циклизации которого был выделен 4*H*-тиено[3,2-*b*]пиридин-7-он (**564**) – важный полупродукт синтеза тиенопиридинов **565**, являющихся сильными ингибиторами VEGFR-киназы и обладающих противоопухолевым действием [560].

3-Аминотиофены **566** способны вступать во взаимодействие с различными 1,3-диэлектрофилами – диметилацетилендикарбоксилатом (ДМАД, **235b**), этилакрилатом, малеиновым ангидридом (**567**), диэфиром **568** и подобными ненасыщенными соединениями при длительном кипячении в ТГФ, образуя ди- или тетрагидротиенопиридины – **569** и **570** соответственно, тогда как аналогичные реакции с рядом α,β-непредельных нитрилов приводят к образованию только соответствующих ациклических аддуктов Михаэля [561]. Ряд данных, касающихся полученных тиенопиридинов и исходных реагентов, приведен в табл. 1.

Таблица 1. Взаимодействие 3-аминотиофенов **566** с 1,3-диэлектрофилами

	Исходные реагенты	Время реакции, в сутках	Продукты реакции (выход в %)
566a	$CH_2=CHCO_2Me$	10	**569a** (44%)
566a	$CH_2=CH(CH_2)_3CO_2Me$	16	**569b** (26%)
566a	(*E*)-$MeCH=CHCO_2Me$	10	**569c** (10%), **570a** (9%)
566a	(*E*)-$EtO_2CCH=CHCO_2Et$	5	**569d** (8%), **570b** (37%)
566a	(*Z*)-$EtO_2CCH=CHCO_2Et$	5	**569d** (39%), **570b** (22%)
566a	$HC\equiv CCO_2Et$	16	**570c** (11%)
566a	ДМАД (**235b**)	3	**570d** (37%)
566a	Малеиновый ангидрид (**567**)	12	**570d** (11%)
566a	**558**	2,2	**570d** (39%)
566b	ДМАД (**235b**)	3	**570e** (79%)

235b, 567 или 568

ТГФ, $t°$

566a, b

a) Ar = Ph

b) Ar = 4-$MeOC_6H_4$

569a–d

570a–d или

570e

568 =

где **569**: **a**) X = Y = H; **b**) X = Me, Y = H; **c**) X = H, Y = Me; **d**) X = H, Y = CO_2Et; **570**: **a**) X = H, Y = Me; **b**) X = H, Y = CO_2Et; **c**) X = Y = H; **d**) X = H, Y = CO_2Me.

В то же время, имеются сведения [535], что реакция некоторых 3-аминотиофенов с ДМАД приводит к образованию производных пиридин-4(1*H*)-она. Таким образом из тиофена **571** получен биологически активный аналог кинуреновой кислоты **572**.

571

572

где (*а*) ДМАД (**257b**), 59%; (*б*) Dowtherm A, 235–240 °C, 58%; (*в*) 2 N HCl, кипяч., 3 ч, 60%.

Близким к описанному методу синтеза тиенопиридинов является подход Б, основанный на внутримолекулярной циклизации 3-аминотиофенов с γ-функциональным заместителем в положении 2, с образованием связи N(4)–C(5). Удачным примером использования подобной методологии по-

строения пиридинового кольца является реакция циклоконденсации замещенного тиофена **573**, приводящая к образованию соединения **574** с хорошим выходом [400].

EtONa, EtOH, кипяч., 8 ч

573 → **574** (69%)

Непредельный кетон **575**, полученный винилированием карбамата **576**, в условиях кислотного гидролиза быстро превращается в 5-метилтиено[3,2-*b*]пиридин (**577**) [562].

576 —*a*→ **575** (80%) —*б*→ **577** (40%)

где (*а*) $AcCH_2CH(OMe)_2$, CH_2Cl_2, HCl, комнатная температура, 2 ч; (*б*) HBr, AcOH, комнатная температура.

Исходя из β-енаминокетона **578**, с выходом 72% был получен тиено[3,2-*b*]хинолин **579** [563]; аналогично протекает внутримолекулярное нуклеофильное замещение для аминобензотиофенов **580** – в этом случае продуктом реакции является бензотиенохинолон **581** [564].

Bu^tOK, Bu^tOH, N_2, кипяч.

578 → **579** (72%)

NaH, ДМФА, комнатная температура, 2 ч

580 → **581** (88%(**a**), 84%(**b**))

a) R = F
b) $R = NO_2$

Изучена [565] возможность получения тиено[3,2-*b*]пиридинов **582** по каскадному механизму, при этом из ациклических предшественников **583** и **376** под действием основного катализатора последовательно формируется первоначально тиофеновый, а затем и пиридиновый цикл.

583 376 (Ar = Ph)

EtOH, AcOH, Пипиредин 50°C

582 (72–88%)

где R = NHPh, NHEt, $NHCH_2CH{=}CH_2$, SCH_3.

Позже этот подход был использован в синтезе 3-(тиазол-2-ил)тиено[3,2-*b*]пиридинов **584** из соответствующих этилендитиолатов **585** [566].

MeI, B
$BrCH_2C(Ar){=}C(CN)_2$ (**376**)

585 584

где Ar = 4-ClC_6H_4; R = Ph, 4-ClC_6H_4, 4-$MeOC_6H_4$, 4-BrC_6H_4; B – основание.

Показано, что внутримолекулярная циклизация тиенопиридазинов **586**, протекающая под действием сильного основания, приводит к образованию трициклических структур **587** и **588** [567].

KOH (2 экв.), EtOH кипяч., 2,5 ч

KOH (2 экв.), EtOH кипяч., 1 ч

586 (R = COOEt, CN)

587 (50%)

588 (87%)

Производное пиридо[3′,2′:4,5]тиено[2,3-*d*]пиримидина **589** может быть получено двумя способами: в результате однореакторного взаимодействия пири-

мидинтиона **590** с эфиром 4-хлорацетоуксусной кислоты **208** в условиях основного катализа или же каскадной гетероциклизацией пиримидина **591** [147a].

где (*а*) KOH, EtOH, 20 °C; (*б*) 2 экв. KOH, EtOH, кипяч.; (*в*) HCl; (*г*) KOH, ДМФА.

Согласно данным работ [568–570] производные дитиено[3,2-*b*:2′,3′-*e*]пиридина **592** могут быть получены кислотно-катализируемым взаимодействием 3-аминотиофена **563** или его 4-BocNH-производного **593** с альдегидами, с последующим трансаминированием и дегидрированием *бис*-(3-амино-2-тиенил)метановых интермедиатов типа **594**. Проведение этой реакции в присутствии PhSH сопровождается образованием тиофена **595** [570], тогда как в случае селенофенола получены исключительно продукты восстановительного алкилирования – 2-алкил-3-аминотиофены **596** [568a, 569, 570]. Следует отметить, что *бис*-(3-тиенил)амин (**597**), полученный вследствие самоконденсации амина **563**, также способен вступать в конденсацию с альдегидами с образованием дигидродитиенопиридинов **598** [568b]. В этом случае формирование пиридинового кольца происходит по способу В.

где R = H, Me, Et, Ar; R^1 = H, BocNH. (*а*) RCHO (0,5 экв.), ТГФ, 60–86%; (*б*) RCHO (R = Me, Et), PhSH, TsOH, комнатная температура; (*в*) RCHO

(1 экв.), PhSeH, CH_2Cl_2, H^+; (*г*) AcOH, PhH, *t*°; (*д*) RCHO (0,5 экв.), TsOH; (*е*) RCHO, H^+, 0 °C.

Стратегия В предполагает образование связи C(4)–C(5) пиридинового кольца на завершающем этапе циклизации. Таким образом, из 3-(N-ацетиламино)тиофена (**599**, R = Ac) в условиях реакции Вильсмейера–Хаака получен тиенопиридин **600a** [541]. Аналогичному превращению подвергается тиолактон N-ацетилгомоцистеина **601**, причем циклоконденсация сопровождается формилированием по тиофеновому кольцу; конечным продуктом этой реакции является 5-хлортиено[3,2-*b*]пиридин-3-карбальдегид (**600b**) [571].

599 (R = Ac) —*а*→ **600a,b** ←*б*— **601**

где (*а*) R^1 = H, R^2 = CN; $POCl_3$, ДМФА, кипяч., 1,5 ч; $NH_2OH \cdot HCl$; (*б*) R^1 = CHO, (*в*) R^2 = H; $POCl_3$, ДМФА, 90 °C, 60%.

Установлено, что радикальная циклоконденсация *трет*-бутил-N-металлил-N-(2-бромтиен-3-ил)карбамата (**602**) приводит в образованию смеси конкурентных 5- и 6-продуктов – **603** и **604** с преобладанием последнего [572].

602 —Bu_3SnH, AIBN; PhMe, кипяч., 8ч→ [радикал] → **603** (5%) + **604** (76%)

Построение тиено[3,2-*b*]пиридиновой системы по типу Г заключается в последовательном формировании связей N(1)–C(2) и C(3)–C(4) пиридинового фрагмента. Одними из наиболее часто используемых исходных реагентов являются производные различных 3-аминотиофен-2-карбоновых кислот, которые вводят в реакцию с рядом соединений – "2C-компонентов", вносящих в пиридиновый цикл два углеродных атома – C(2) и C(3). Такой подход к синтезу тиенопиридинов и -хинолинов успешно использовался и ранее [527, 573, 574]. В начале 90-х годов прошлого века было показано [514, 515], что взаимодействие аминоэфира **605** с диэфиром **235b** приводит посредством внутримолекулярной циклоконденсации и последующего гидразинолиза к производным новой гетероциклической системы – тиено[2′,3′:5, 6]пиридо[2,3-*d*]пиридазина **606**.

где (*а*) ДМАД (**257b**), MeOH, кипяч., 16 ч, 62%; (*б*) Bu^tOK, Bu^tOH, $t°$, 45%; (*в*) N_2H_4, MeOH, кипяч., 72 ч; (*г*) 2 N HCl, $t°$, 87%.

В качестве "2С-компонента" в реакциях Г-типа может быть использован хлорангидрид фенилуксусной кислоты [392, 575]. Образование N(1)—C(2)-связи протекает в результате ацилирования 3-амино-2-этоксикарбонилбензотиофена (**607**); циклизация полученного амида в основной среде приводит к образованию целевого бензотиенопиридина **608** [575].

где (*а*) $PhCH_2C(O)Cl$, Et_3N, ТГФ, 0 °C → комнатная температура, 78,5%; (*б*) $LiN(SiMe_3)_2$, ТГФ, комнатная температура → кипяч., 51%.

Протекающие сходным образом *N*-ацилирование соединения **609** и циклизация промежуточного продукта по Дикману приводят к производному новой гетероциклической системы – 4-тиа-1,3,7а,9-тетраазациклопента [*d,e,f*]фенантрену **610** [576].

Исходя из *о*-аминонитрила **611** и метиленактивных соединений **134**, получены тиено[3,2-*b*]пиридины **612** и **613** [577]:

$$\mathbf{611} \xrightarrow[\text{кипяч., 4 ч}]{NCCH_2CN\ (\mathbf{134a}),\ AcOH} \mathbf{612}\ (51\%)$$

$$\mathbf{611} \xrightarrow[Et_3N,\ \text{кипяч., 3 ч}]{NCCH_2COOEt\ (\mathbf{134b}),\ \text{диоксан}} \mathbf{613}\ (57\%)$$

где R – бензотиазол-2-ил.

Рециклизация тиофеновых аналогов изатовых ангидридов **614** под действием диэтилмалоната **209** или этилнитроацетата (**615**) в присутствии NaH с успехом использована для получения тиено[3,2-*b*]пиридинов **616** [523–525, 544].

$$\mathbf{614} \xrightarrow{a\ \text{или}\ б} \mathbf{616}$$

где (*a*) R = Bu, R^1 = COOEt; $H_2C(CO_2Et)_2$ (**209**), NaH, 150 °C, 1 ч, 51%; (*б*) R = Me, Et, Pr, Pr^i, Bu, Bu^i, R^1 = NO_2; $O_2NCH_2CO_2Et$ (**615**), NaH, ДМФА или ДМАА, комнатная температура, 59–83%.

Необходимо отметить ряд препаративных методов аннелирования пиридинового цикла, основанных на реакции Фридлендера. Так, из тиофена **617** и 4-(2-фторфенил)ацетофенона (**618**) синтезирован тиенопиридин **619** [526].

$$\mathbf{617} + \mathbf{618} \xrightarrow{ZnCl_2,\ 160°C,\ 4\ ч} \mathbf{619}$$

где R – R^1 = H; R^2 = 2-FC_6H_4.

о-Аминоальдегид **620** реагирует с рядом CH-кислот: ациклическими, циклическими, гетероциклическими, α,β-непредельными кетонами, малонони-

трилом и другими, с образованием производных пиридо[2′,3′:4,5]тиено[2,3-*c*]пиридазина **621** и **622** [578].

620 **621** **622**

где R = Ar, Het, Me, NH_2, OH; R^1 = H, Me, Ac, Bz, COOEt, CN, Ph; X = NMe, NBz, NCOOEt, O, S, CH_2, $(CH_2)_2$.

Взаимодействием 3-аминотиофен-2-карбальдегида (**623**) с пируватом натрия (**624**) получена тиено[3,2-*b*]пиридин-5-карбоновая кислота (**625**) [538].

623 **624** **625** (71%)

где (*а*) 5% водный NaOH, EtOH, 60 °С, 2 ч; (*б*) 1 N HCl, 0 °С, pH 3.

Метод синтеза бензотиенопиридина **626**, предложенный в работе [558], можно рассматривать как модификацию выше рассмотренного подхода Г. В данном случае происходит постадийное формирование связей N(1)—C(2), C(2)—C(3) и C(3)—C(4) пиридинового кольца.

607 (R = Me) **626**

где (*а*) $Me_2NCH(OMe)_2$, кипяч.; (*б*) MeCN, BuLi, ТГФ, –78 °С; (*в*) AcOH, –78 °С.

Показано [579], что внутримолекулярная циклоконденсация соединения **627** ведет к образованию бензотиенохинолона **581**. Данный способ, также близкий к синтетическому пути Г, предполагает создание связи C(3)—C(4) пиридинового фрагмента.

627 H_2SO_4, 100°С, 4 ч **581**

Образование связи C(2)–C(3) лежит в основе реакций построения тиено[3,2-*b*]пиридиновой системы по способу Г. Немногочисленные примеры, описывающие превращения подобного рода, предполагают, как правило, нетривиальные синтетические решения. Так, установлено [567], что тиенопиридазины **586** в условиях реакции Вильсмейера–Хаака претерпевают необычную циклизацию с образованием пиридотиенопиридазинов **628**.

1) $POCl_3$, ДМФА –10°...0°C, 1 ч
2) комнатная температура, 12 ч

586 (R = COOEt, CN)

ДМФА, кипяч., 24 ч
$-Me_2NH$

628a (R = COOEt, 45%)
628b (R = CN, 49%)

Иминофосфораны **629** вступают в реакцию аза-Виттига с рядом гетерокумуленов; предполагаемые карбодиимидные интермедиаты преобразуются в соединения **630** вследствие протекания спонтанной электроциклизации [567].

$R^1N{=}C{=}X$, PhMe
кипяч., 1–20 ч

629

630 (51–92%)

где R = CN, COOEt; R^1 = Ph, Ar, Het, C_6H_{11}, Pr^i; X = O, S.

В работе [580] показано применение оригинального способа построения пиридинового цикла, основывающегося на "*трет*-амино-эффекте", для получения ряда конденсированных тиеноазинов с [3,2-*b*]-типом аннелирования. Так, длительное кипячение диенаминодинитрилов **631** в бутаноле приводит к образованию тиено[3,2-*e*] индолизинов и тиено[2,3-*c*]хинолизинов с общей формулой **632**, преимущественно с высокими выходами.

631 → 632 (4–93%): BuOH, N_2, кипяч., 35–120 ч

где R, R^1 = H, Me, Ph или R + R^1 = C_4H_4; n = 1, 2.

Взаимодействием аминотиофенов **617** с фталевыми ангидридами **633** были получены пиридотиеноизоиндолы **634**, наряду с соответствующими фталимидами **635**. Продукты **634** также выделены в результате последовательно проводимых преобразований фталимидов **635** – бромирования по ацетильной группе, взаимодействия с PPh_3 и циклизации соответствующей трифенилфосфониевой соли по Виттигу [581].

617 + 633 → 634 + 635; 635 → 634: 1) $CuBr_2$ 2) PPh_3

где R = H; R^1 = H, Ar, Bu^t; R^2 = H, NO_2.

Описано [582] оригинальное превращение, основанное на гетерореакции Дильса–Альдера и позволяющее синтезировать замещенные пирролотиенопиридины. При этом происходит одностадийное образование связей C(1) – C(2) и C(3) – C(4) пиридинового кольца. Таким образом из формамидинов **636**, **637** и малеинимида **32** (R = H) получены полициклические структуры **638** и **639** [582], предложен механизм реакции.

636 + 32 (R = H) → : O_2, $(CH_2)_2Cl_2$, 80°C, 72 ч

[O]

638 (25%)

32 (R = H)

O_2, $(CH_2)_2Cl_2$

80°C, 72 ч

637

639 (62%)

Установлено [562], что 3-аминотиофен **563** под действием ацеталей функционально замещенных альдегидов превращается в тиенопиридины **640**. Интермедиатами в данной реакции выступают α-винил-β-аминотиофены **641**, что было доказано встречным синтезом с использованием последних в качестве исходных реагентов; ключевой стадией предполагаемого механизма является циклизация посредством образования связи C(2) – C(3) пиридинового кольца. Циклоконденсация тиофена **563** с фенилацетальдегидом в кислой среде приводит к 6-фенилтиено[3,2-*b*]пиридину (**640**, R = Ph).

640 (R = Ph) **563** **640**

641

–MeR

где R = CN, COOMe, $C(O)CH_3$; (*а*) $RCH_2CH(OMe)_2$ (2 экв.), CH_2Cl_2 или ТГФ, HCl, комнатная температура, 2–12 ч; (*б*) $PhCH_2CHO$ (2 экв.), CH_2Cl_2, HCl, комнатная температура, 2 ч, 70%; (*в*) $RCH_2CH(OMe)_2$ (1 экв.), CH_2Cl_2, HCl, комнатная температура, 2 ч.

Помимо методов замыкания пиридинового цикла, основанных на применении производных 3-аминотиофена, существуют и другие варианты построения тиено[3,2-*b*]пиридиновой системы. В одном из таких подходов с успехом использованы циклические β-кетосульфоны, зарекомендовавшие себя в качестве удобных синтонов для получения конденсированных пиридинов по модифицированной процедуре Ганча [530, 583–585]. Так, реакцией производных бензотиофен-1,1-диоксида **642** с енаминами **643** или метиленактивными соединениями **644** в присутствии NH_4OAc синтезированы конденсированные дигидропиридины **645** [585].

643 + **642** —*а*→ **645** ←*б*— **644** + **642**

где R = COOMe, COOEt, Ac, CN, C(O)SEt, C(S)OEt, C(S)Set; R^1 = Ar, PhCH = CH. (*а*) AcOH, кипяч., 30 мин; (*б*) NH_4OAc, AcOH, кипяч., 10 мин.

В то же время, трехкомпонентная циклоконденсация кетосульфона **646** (*n* = 1), енаминоэфира **643** (R = CO_2Me) и 2-нитробензальдегида приводит к неожиданному результату: вместо производного 1,4-дигидропиридина выделен гексагидротиено[3,2-*b*]пиридин **647** (*n* = 1). Последний при нагревании дегидратируется с образованием тиенопиридина **648** (*n* = 1) – блокатора кальциевых каналов с широким спектром биологического действия [530, 584].

646 (*n* = 1) + R^1CHO + **643** —EtOH→ **647** —PhMe, кипяч., 24 ч, $-H_2O$→ **648**

где R = COOMe, R^1 = 2-$NO_2C_6H_4$; *n* = 1.

Конденсация по Ганчу с успехом была использована для получения тиеноазинов, являющихся активаторами калиевых каналов [583а]. В частности,

взаимодействие енаминокетонов **649**, ароматических альдегидов и кетосульфона **646** (n = 1) приводит к производным тиено[3, 2-*b*][1, 7]нафтиридина и пирано[3, 4-*b*]тиено[2, 3-*e*]пиридина общей формулы **650**.

646 ($n = 1$) + ArCHO + **649** → (EtOH, Et_3N, 75–80°C) **650** ($n = 1$)

где X = NR, O.

Взаимодействием циклического β-кетосульфида **651** (n = 1) с изатовым ангидридом **652** синтезирован 9-оксотиенохинолон **653** (n = 1) [606].

651 ($n = 1$) + **652** → (LDA, N_2, ТГФ, гексан, –70°C, 30 мин) **653** ($n = 1$, 24%)

где LDA = Pr^i_2NLi; R = Me, R^1 = H.

Показано [607], что реакция Фридлендера бензотиофена **654** с аминоальдегидом **265** приводит к образованию бензотиенохинолина **655**.

265 + **654** → **655**

где R = CO_2Me; R^1 = Cl, Me.

Примером построения тиено[3, 2-*b*]пиридиновой системы по Пфитцингеру может служить взаимодействие 7-метилизатина **656** с бензо[*b*]тиофен-3(2*H*)-оном (**654**, R = H); конечный продукт, кислота **657**, используется в синтезе ингибиторов топоизомеразы [557].

656 + **654** (R = H) → (*а*, *б*) **657** (41%)

где (*а*) 10% NaOH, 100 °C, 6 ч; (*б*) HCl, H_2O, pH 5.

Промотируемая хлоридом цинка циклоконденсация антранилонитрила (**658**) с β-кетосульфидом **651** имеет низкорегиоселективный характер и приводит к образованию тиено[3, 2-*b*]хинолина **659** и его [3, 4-*b*]-региоизомера **660**, которые обладают холинэргическим действием [550, 551].

658 **651** **659** **660**

где (*а*) $ZnCl_2$, 120 °C, 2 ч; $Cl(CH_2)_2Cl$, кипяч., 2 ч.

Разработан [588] оригинальный метод построения тетрациклических соединений **661**, основанный на активировании оксимов **662** и циклизации полученных динитрофенилпроизводных **662a**. Следует отметить, что прямая термическая электроциклизация исходных реагентов **662** (Ph_2O, 190 °C) неприемлема вследствие низких (<20%) выходов целевых продуктов.

662 (R = H) → *a* → **662a** (R – dnp) → *б* → **661**

где dnp = 2, 4-$(NO_2)_2C_6H_3$; X = O, S; R = H, SMe; (*а*) 60% NaH, ТГФ, 1-Cl-2, 4-$(NO_2)_2C_6H_3$, комнатная температура; (*б*) 60% NaH, диоксан, 22–25 ч, 56–89%.

Установлено [589], что взаимодействие *o*-перфторбутиланилина **663** с 2-тиениллитием **664** приводит к триарилметану **665**, наряду с фторсодержащим тиенохинолином **666**, продуктом протекающей в заметной степени побочной реакции гетероциклизации.

663 + **664** —ТГФ→ **665** (33%) + **666** (21%)

В литературе имеются сведения о возможности получения производных тиено[3, 2-*b*]пиридина в результате внутримолекулярной электроциклизации. Так, пиролиз в газовой фазе диметилгидразона **667** приводит к тиенобензоизохинолину **668** [590].

667 → 668 ($t°$, $-Me_2NH$)

Фотоциклизацией 3-амино-2-алкилиминов **669** в кислой среде получены замещенные тиенопиридины **670** [591].

669 → 670 ($h\nu$(УФ), MeOH, HBF_4)

Предложен [592] подход к синтезу [1]-бензопирано[4,3-*b*]тиено[2,3-*e*]пиридинов **671**, основанный на тионировании 1, 2, 4-триазинов **672**, которое сопровождается внутримолекулярной циклизацией.

672 → 671 (30–40%) (P_4S_{10}, Py или PhMe, кипяч., 3 ч)

где X = CH_2, O; Ar = Ph, 4-ClC_6H_4, 4-$MeOC_6H_4$; R = $CH_2C{\equiv}CH$.

Известны немногочисленные примеры, описывающие трансформацию пиридин → тиено[3, 2-*b*]пиридин. Одним из методов формирования тиофенового цикла является циклизация производных 3-алкилтиопиридин-2-карбоновых кислот. Так, из сульфида **673** в две стадии с низким выходом получено соединение **674** [104].

673 → 674 (15%) (1) LDA,ТГФ, –78°С, 30 мин; 2) Ac_2O, AcONa, кипяч., 1 ч)

Реакция пиридинов **675** с производными тиогликолевой кислоты в присутствии метилата натрия не останавливается на стадии образования продук-

тов нуклеофильного замещения и в результате изомеризации по Торпу приводит к тиенопиридинам **676** [531, 593].

675 → 676 (25–43%): $HSCH_2C(O)R^2$, MeONa; ДМФА или ТГФ, комнатная температура или $t°$

где Hal = Cl, Br; R = CN, COOMe; R^1 = H, Cl, MeO; R^2 = NH_2, OMe; R^3 = NH_2, OH.

Представляет интерес предложенный в работах [336–338] метод, в основе которого лежит взаимодействие 3-бром-2-цианометилпиридина (**677**) или эфира **678** с такими гетерокумуленами, как фенилизотиоцианат или CS_2. Реакция протекает через образование дианионов кетен-*S*, *N*- или кетен-*S*, *S*-ацеталя соответственно, и в результате внутримолекулярного замещения атома брома приводит к конденсированным структурам **679, 680**. Невысокие выходы конечных продуктов объясняются низкой подвижностью галогена в положении 3 пиридинового кольца.

677 (X = CN), **678** (X = COOEt)

1) PhNCS, N_2, NaH, ДМСО, 110°C; 2) MeI → **679**: X = CN (28%), X = COOEt (14%)

1) CS_2, N_2, NaH, ДМСО, 90°C; 2) MeI → **680**: X = CN (38%), X = COOEt (50%)

Реакционная способность производных тиено[3, 2-*b*]-пиридина изучена в меньшей степени по сравнению с превращениями региоизомерных тиенопиридинов. Как отмечалось выше, тиено[3, 2-*b*]пиридины обладают обширным набором полезных свойств, при этом немаловажную роль играет природа и расположение их заместителей. Поэтому введение новых групп или трансформация уже имеющихся представляют значительный практический интерес, и, как правило, именно этот аспект фокусирует внимание исследователей на изучении химических превращений тиено[3, 2-*b*]пиридинов. В частности, с целью получения биологически активных соединений изучены трансформации карбоксильной или этоксикарбонильной группы некоторых тиено[3, 2-*b*] пиридинов [523, 525, 528, 546, 548, 549]. Описаны реакции нуклеофильного замещения [138, 522, 540, 541, 573, 594] и галогенирования [538] в данном ряду. Более интересными представляются превращения, приводящие к образованию аннелированных продуктов: ниже приведен ряд примеров, демонстрирующих получение и некоторые свойства поликонденсированных систем – производных тиено[3, 2-*b*]пиридина. Так, тиено[3, 2-*b*]имидазо[4, 5-*d*]пиридин-4(5*H*)-он **681** с сильным бронходиляторным и иммунорегуляторным действием получен в две стадии из соединения **682** [524, 544].

682 → (а) → → (б) → 681 (30,9%)

где (*а*) H_2, 10% Pd/C, MeOH, 25 °C, 6 ч; (*б*) $HC(OEt)_3$, кипяч., 5 ч.

В работе [595] рассмотрен ряд реакций, ведущих к образованию поликонденсированных соединений с тиенопиридиновым ядром. Так, на основе соединения **630** с применением различных подходов были получены тетра- и пентациклические соединения **683, 684**.

630: 1) $Cl_2C{=}\overset{+}{N}Me_2Cl^-$ 2) HCl → 683; 1) $LiAlH_4$ 2) **365** → 684

R = CN; R^1 = H; X = CH_2, NBz, O, S.

Изучены реакции бромирования и нитрования некоторых аннелированных тиено[3,2-*b*]пиридинов. Так, тиено[3, 2-*c*]изохинолин-*N*-оксид (**685**) в реакции с бромом образует 2, 3-дизамещенный продукт **686**, а при обработке HNO_3 – 2-нитропроизводное **687** [596, 597].

685: Br_2 (избыток) → **686** (60%); HNO_3, H_2SO_4 → **687**

Нитрование дитиено[3, 2-*b* : 3′, 2′-*d*]пиридина (**688**) протекает по обоим положениям [3, 2-*b*]-конденсированного тиофенового ядра с образованием смеси изомеров **689** и **690** в соотношении 40 : 60 [598]. В то же время для дитиено[3, 2-*b* : 3′, 4′-*d*]пиридина (**691**) отмечено предпочтительное замещение по 3, 4-аннелированному кольцу; 2-нитро- и 8-нитроизомер (соответственно **692** и **693**) получены в соотношении 33 : 67.

$TFA, HNO_3, (NH_2)_2C(O)$, 73 °C, 4 ч

688 → **689** + **690**

$TFA, HNO_3, (NH_2)_2C(O)$, 25 °C, 7 ч

691 → **692** + **693**

1.3. ТИЕНО[2, 3-с]ПИРИДИНЫ

В течение рассматриваемого периода в литературе появилось более двухсот работ, посвященных рассмотрению методов получения и превращений тиено[2, 3-*c*]пиридинов; в ряде обзоров [21–23, 28, 51, 52, 57, 58] значительное внимание уделено химии соединений этого класса. Очевидно, такой интерес связан в равной степени как с перспективностью их применения в качестве синтонов для получения полициклических структур, так и с биологической активностью, присущей многим производным тиено[2, 3-*c*]пиридина. Спектр практического использования таких соединений весьма широк: обнаружены вещества с кардиозащитным [599–612], антипролиферационным [607, 608, 612–614, церебро- [603, 607–612] и нейропротекторным [615], вазодиляторным [112, 616], фунгицидным [327, 617], антиаллергическим [618–622], противосудорожным [623], противоопухолевым [624–627], антивирусным [624], снотворным [628], противоопухолевым [629–631], успокаивающим [632], противовоспалительным [76–88, 90–92, 130, 599, 604–612, 627, 633], анальгетическим [633], антиязвенным [608, 610, 611, 634, 635], психотропным [133, 636–638] и нейротропным [639] действием. Помимо того, среди производных тиено[2, 3-*c*]пиридина найдены полупродукты синтеза полимеров [640], агонисты каппа-рецепторов [641], ингибиторы каталитической

активности топоизомеразы II [631, 642], модуляторы функций нейротрансмиттеров с антидепрессантным действием [88–85], ингибиторы 5-липоксигеназы [104], антагонисты тахикинина [103], препараты, усиливающие эритропоэз [374], ингибиторы ц-ГМФ-специфичной фосфодиэстеразы 5 [616], антагонисты клеточной адгезионной молекулярной экспрессии [643], регуляторы активности β-амилоидного пептида [644], аллостерические модуляторы аденозиновых рецепторов [119, 120, 645, 646], диляторы нефроваскулярного тракта [647], антагонисты фактора активации тромбоцитов [648], ингибиторы продуцирования интерлейкина-2 [649] и суппрессанты аппетита [650]. Известны серии однотипных поликонденсированных тиеноазинов с [2, 3-*c*]-типом сочленения, обладающие специфичными видами биологической активности. Так, тетрациклические соединения **694** представляют собой новый класс селективных агонистов допамина [651–657], для лечения заболеваний ЦНС предложены производные пиримидина **695**, обладающие сродством к серотониновым рецепторам [658–660]. Группа производных бензотиенопиридина **696** и **697** обладает психотропным (анксиолитическим) действием [661–668] и сильной способностью к связыванию 5-HT_{1A}-рецептора [669]. Известно большое число работ, преимущественно патентных, которые посвящены синтезу и превращениям пиридотиенодиазепинов **698** и особенно их триазоло[4, 3-*a*]-конденсированных производных **699**. Эти соединения являются сильными антагонистами фактора агрегации тромбоцитов [670–679], лигандами соматостатиновых рецепторов [680–682] и антагонистами бензодиазепиновых рецепторов [679, 683], а также обладают противоаллергическим, антиишемическим, антиастматическим и некоторыми другими видами действия [684–700]. Более ранние данные о биологической активности тиено[2, 3-*c*]пиридинов и родственных структур приведены в обзоре [23].

694

(R = H, Alk, Ph; R^1 = H, Me, Ac)

695

(R = H, Alk, Ac; R^1 = Het)

696 **697**

(X = S, SO, SO_2; R = NHR^1, OAlk, $NHNH_2$)

698 (X = O, S; R = H, C(X)NHR^3; R^1, R^2 = H, Alk)

699 R^1-R^2 = H, Alk; различные R

Преобладающее большинство методов синтеза тиено[2, 3-*c*]пиридинов и родственных конденсированных структур можно условно разделить на две группы – ориентированные на построение пиридинового или тиофенового ядра соответственно. Методы первого типа изучены лучше и стратегически более разнообразны.

Среди подходов, включающих формирование пиридинового кольца, одним из наиболее изученных является окислительная фотохимическая циклизация *N*-арил(гетарил)замещенных 3-хлортиофен-2-карбоксамидов **700**. Хотя данный метод известен с конца 70-х годов прошлого века [701] и позже успешно применялся другими исследователями [702–705], наиболее значительный вклад в развитие этой области химии тиеноазинов сделан Р. Кэстлом с сотрудниками, которым удалось синтезировать ряд новых "родительских" гетероциклических систем наряду с большим количеством их производных [706–734]. Этим же коллективом проведен ряд экспериментов по полному отнесению сигналов в ^{1}H- и ^{13}C-ЯМР-спектрах для некоторых из полученных соединений [735–737]. Согласно наиболее типичной процедуре, продукты фотоциклизации амидов **700** – лактамы **701** – были превращены последовательно в хлориды **702** и гидразины **703**.

700 →(*а*) **701** →(*б*) **702** →(*в*) **703**

где (*а*) *h*ν (УФ), O_2, PhH или PhH–C_6H_{12}, или C_6H_{12}, Et_3N, 4–12 ч, 22–92%; (*б*) $POCl_3$, 100–120 °C, 4–24 ч, 24–87%; (*в*) N_2H_4, EtOH–PhH (1 : 1), кипяч., 60–98%. A, B – образуют остатки ароматических моно- или поли(гетеро)циклов.

Восстановление замещенных тиеноазинов **702** и **703** в различных условиях приводит к родоначальным полициклическим системам **704**. Конденсированные производные триазола **705** или тетразола **706** получены при обработке гидразинов **703** триэтилортоформиатом или $NaNO_2$ [713–715, 722, 728, 731–733].

где (*а*) 10% $CuSO_4$, AcOH–H_2O, кипяч., 2–24 ч, 23–92%; (*б*) $LiAlH_4$, 20–25%; (*в*) H_2, 10% Pd/C, KOH, MeOH–PhH (1 : 1), N_2, 20–25 °C, 42–85%; (*д*) $HC(OEt)_3$, EtOH, кипяч., 22–40 ч, 40–78%; (*е*) $NaNO_2$, AcOH–H_2O, 20–25 °C, 50–60%.

Осуществлен синтез ряда изомерных тиенонафтиридинов с использованием подходов, основанных на реакции Сузуки. Так, взаимодействием 2-формил-3-тиофенборной кислоты (**707**) с аминопиридинами **708, 709** получены тиено[2, 3-*c*][1, 7]нафтиридин (**710**) и тиено[2, 3-*c*][1, 8]нафтиридин (**711**) [738]. Этим же способом удалось получить изомерные *N*-оксиды **712** и **713** из пиридин-*N*-оксидов **714** и **715** [739].

714 + 707 → ($Pd(PPh_3)_4$, Na_2CO_3, $(MeOCH_2)_2$, кипяч., 2 ч) → 712 (42%)

715 + 707 → (1) $Pd(PPh_3)_4$, Na_2CO_3; 2) $FeSO_4$, NH_4OH) → 713 (30%)

Об аналогичном синтезе тиено[1, 5]- и [1, 6]нафтиридинов с [2, 3-*c*]-типом аннелирования сообщалось в работе [556]. Показано, что конденсация *o*-формилтиофенборной кислоты **707** с различными *трет*-бутил-*N*-(*o*-галоидтиенил)карбаматами **101, 548** и **716** приводит к образованию дитиенопиридинов **274, 688** и **717**. При проведении реакции между соединениями **707** и **716** в отсутствие HCl удалось выделить продукт **718**, который при обработке кипящей соляной кислотой превращается в дитиено[3, 4-*b* : 3, 2-*d*]пиридин (**717**) [740].

101 + 707 → (*а–г*) → 274 (50%)

548 + 707 → (*а–г*) → 688 (81%)

716 + 707 → (*а–г*) → 717 (67%)

716 + 707 → (*а, б*) → 718 → (*в*) → 717

где (*а*) $Pd(PPh_3)_4$, $(MeOCH_2)_2$, 20 °C, N_2; (*б*) Na_2CO_3, H_2O, кипяч., 2 ч; (*в*) 2N HCl, кипяч., 30 мин; (*г*) 15% NaOH, 20 °C.

Достаточно часто для получения производных тиено[2, 3-*c*]пиридина используются методы, основанные на реакции Пикте–Шпенглера. Так, эфиры и амиды тиотриптофана **719** под действием формальдегида подвергаются циклоконденсации с образованием биологически активных бензотиенопиридинов **696** (в виде тозилатов или гидрохлоридов) [632, 638, 662–666, 668, 669].

719 —(*а* или *б*)→ **696** · HY

где Y = Cl, TsO; R = OH, OMe, OEt, NHR^3; (*а*) HCHO, EtOH-H_2O, кипяч.; (*б*) 35% HCHO, HCl, MeOH–H_2O, 70–90 °C, 71–94%.

Аминокислота **720** – полупродукт синтеза нейротропных препаратов, была выделена в результате взаимодействия (*d*, *l*)-β-(3-тиенил)аланина **721** с формалином в присутствии серной кислоты, с последующей обработкой аммиаком [639]:

721 —(*а*, *б*)→ **720** (54%)

где (*а*) 37% HCHO, 0,5 N H_2SO_4, 25 °C, 16 ч; (*б*) NH_4OH.

Близким к реакции Пикте–Шпенглера является способ циклизации, основанный на внутримолекулярной конденсации Манниха [647]. В частности, из аминоспирта **722** таким образом был получен тиенопиридин **723** – модулятор допаминовых рецепторов нефроваскулярного тракта.

722 —*а*→ —*б*→ **723**

где R = 3,4-$(MeO)_2$-6-FC_6H_2; (*а*) PPA, 60 °C, 3,5 ч; (*б*) BBr_3, CH_2Cl_2, –30°...–60 °C; комнатная температура, 2 ч.

В работах [651–657] описаны многостадийные синтезы агонистов допамина **694**. Формирование пиридинового цикла может осуществляться как по Пикте–Шпенглеру [655], так и иными методами. Так, внутримолекулярная циклизация соединения **724** протекает в присутствии кислотного катализатора и дает лактам **725** с выходом 60%; последующее восстановление и деметилирование приводят к тетрациклической структуре **694** (R = H, R^1 = Bu^i)

в виде гидробромида [651]. Аналогичным способом был получен сильнодействующий препарат А-86929 (**694**, R = Pr, R^1 = H) [653].

где R = Bu^i; R^1 = H; (*а*) TsOH · H_2O, PhMe, кипяч., 48 ч, 60%; (*б*) BH_3. ТГФ, кипяч., 14 ч; (*в*) BBr_3, CH_2Cl_2, –78 °С → *t*°.

Показано [741–744], что аммонолиз и гидразинолиз перхлоратов тиенопирилия **726** являются удобными методами получения конденсированных производных тиено[2, 3-*c*]пиридина **727** и **728**. В том случае, когда один из заместителей в положениях 1 или 3 исходного соединения – фенил, то взаимодействие с гидразином осложняется протеканием побочного процесса образования бензотиенодиазепина **729**; последний становится единственным продуктом в случае R = R^1 = Ph [742]. Аммонолиз соли пирилия **730** приводит к тиено[2′, 3′ : 5, 4]тиено[2, 3-*c*]пиридину **731** [743].

AcONH$_4$, AcOH, кипяч.

730 → **731** (84%)

где R = Me, Et, Pr, Bu, Ph; R^1 = Me, Et, Ph; R^2 = H или R^1 + R^2 = = $CH_2CMe_2CH_2C(O)$; R^3 = H, 6-Me, 8-Me; R^4 = H, Me; (*а*) NH_3, EtOH, H_2O, 89–92%; (*б*) $AcONH_4$, AcOH, кипяч., 3 ч, 87–90%; (*в*) 2–10-ти кратный избыток $N_2H_4 \cdot H_2O$, EtOH, кипяч., 1–10 ч, 87–91%.

Разработан метод синтеза тиеноиндолизинов и хинолизинов **732**, основанный на внутримолекулярной конденсации по Фриделю–Крафтсу производных пролина и пипеколиновой кислоты **733** [745–751]. Циклизация обычно осуществляется посредством превращения исходной кислоты в хлорангидрид (например, действием $SOCl_2$) и обработкой последнего $AlCl_3$ или же нагреванием при 95–100 °С гидрохлоридов соединений **699** в ПФК на протяжении 6–7 ч.

733 → **732**

где R, R^1 = H или R + R^1 = O, S; R^2, R^3 = H или R^2 + R^3 = C_4H_4; *n* = 1, 2.

Известен также ряд методов построения пиридинового ядра, имеющих менее общий характер. Так, описано [752, 753] получение тиено[*f*]индолизинов **734**, основанное на циклоконденсации пиррол-2-карбальдегидов **735** при нагревании в ПФК. Полученные таким образом тиеноазины реагируют с диэтилацетилендикарбоксилатом **235а** с образованием продуктов 1,3-диполярного циклоприсоединения **736**.

735 —ПФК, *t*°→ **734**

734 + EtOOC—≡—COOEt (**235а**) —PhMe, *t*°→ **736**

где R, R^1 = H или R + R^1 = C_4H_4.

Смесь изомерных оксимов **737a, b** (*Z*/*E* = 60/40) или только *Z*-изомер **737a** в условиях перегруппировки Бекмана превращаются в тиенопиридон **738** с умеренным выходом [754].

ПФК, ксилол, кипяч.

737a,b → **738** (45%)

Показано [755], что замещенные бензотиофены **739** при непродолжительном нагревании в AcOH циклизуются с образованием бензотиенопиридинов **740**.

AcOH, *t*°

739 → **740**

где R = NH_2, CH_2Ar.

Обнаружена интересная реакция фотоциклизации, приводящая к производным тиено[2, 3-*c*]пиридина; таким образом из бромидов (*E*)-1-[2-(3-тиенил)винил]пиридиния **741** получены соли тиенохинолизиния **742** [756, 757].

1) MeOH, I_2, *hv* (УФ), 20 °C
2) HPF_6 или $LiClO_4$, H_2O, 20 °C

741 → **742**

где R = H, Me; X = PF_6, ClO_4.

Термолиз нитрона **743** приводит к образованию смеси четырех продуктов с преобладанием тиенопиридона **744**. Это соединение легко окисляется даже при попытке очистки до производного глутаримида **745** через стадию образования соответствующего *эндо*-пероксида [758].

420 °C

743 → **744** (25%) + другие продукты (общий выход 16%)

Известно несколько примеров построения тиено[2,3-*c*]пиридиновых систем с использованием литийорганических реагентов. Так, промотируемая бутиллитием реакция двойной циклизации оптически активных аминоэфиров **746** протекает через Br–Li-обмен с образованием [*c,f*]-диконденсированных 1-азабицикло[3.3.1]нонанов **747** [759].

где a) X = S; R, R^1 = H, 53%; b) X = NBoc, R + R^1 = C_4H_4, 48%.

Запатентован [626] способ получения имидазотиенопиридинов **748**, обладающих противоопухолевым действием, исходя из 2-(3-метилтиен-2-ил)имидазолина **749**.

где (*а*) BuLi, ТГФ, –78 °С; (*б*) $ArCO_2Me$, ТГФ, –78 °С → комнатная температура; (*в*) TsOH · H_2O, PhH, кипяч.

В основе предложенного недавно метода синтеза конденсированных пиридин-2(1*H*)-онов лежит взаимодействие 3-метилтиофен-2-карбоновой кислоты (**750**) с 2 экв. диалкиламида лития (из BuLi и вторичного амина) и последующая обработка образовавшейся дилитиевой соли нитрилами. Выход конечных продуктов – тиенопиридонов **751** зависит от строения и количества вводимого в реакцию амина [760].

750 → (а–в) 751 (16–62%)

где R = Et, Pr^i; R^1 = Et, Pr^i, 4-MeC_6H_4, 4-ClC_6H_4. (*а*) 2 экв. BuLi, R_2NH, ТГФ, –78°...0 °C; *б*) R^1CN, комнатная температура, 24 ч; (*в*) H_2O.

Циклизация тетрагидроизохинолина **752** в присутствии Pd-содержащего катализатора протекает неоднозначно – в зависимости от растворителя, образуется либо соединение **753**, либо его смесь с тиенопирролоизохинолином **754** [761].

752 → ($Pd(OAc)_4$, PPh_3, Na_2CO_3, Et_4NCl; MeCN, 2–12 ч кипяч.) 753

752 → ($Pd(OAc)_4$, PPh_3, Na_2CO_3, Et_4NCl; ТГФ, кипяч.) 753 + 754

Производное бензотиофена **755** под действием *N*, *N'*-дифенилформамидина подвергается циклизации с образованием трициклического продукта **756** [762].

755 → (Ph-NHCH=NPh) 756

Циклоконденсация амидов **757** по Бишлеру–Напиральскому и последующее восстановление продуктов реакции приводят к 4, 5, 6, 7-тетрагидротиено[2, 3-*c*]пиридинам **758** – интермедиатам в синтезе антиаритмических препаратов [601].

757 → (а, б) 758 (23–96%)

где R = H, Me; R^1 = H, Me, Pr, Bu; R^2 = H, Me, Bu, C_6H_{13}, Ar, 2-тиенил. (*а*) $POCl_3$, ксилол, комнатная температура, 16 ч или кипяч., 3–5 ч; (*б*) $NaBH_4$, NaOH, EtOH, комнатная температура.

Биологически активные тиеноиндолизины **759** образуются в результате обработки фуран-3-карбоксамидов **760** $POCl_3$ и последующей рециклизации полученных 7-(3-фурил)тиено[2, 3-*с*]пиридинов **761** в кипящем морфолине [599].

где R = OMe, OEt, NH_2, $NCH_2CH{=}CH_2$. (*а*) $POCl_3$, MeCN, кипяч.; (*б*) морфолин, кипяч., 1,5 ч; водный раствор HCl.

Соединение **762**, исходный реагент для получения тиено[2, 3-*с*]пиридиновых антагонистов тахикинина, синтезировано внутримолекулярной циклизацией теноилглицината **763** под действием основания [103].

где R = 4-FC_6H_4.

Ингибиторы синтазы окиси азота **764**, обладающие противовоспалительным действием, получены в ходе взаимодействия 3-метил-5-триметилсилилтиофен-2-карбонитрила (**765**) с генерируемыми *in situ* альдиминами и последующего удаления защитной Me_3Si-группы [633c].

где R = Alk, Ar, Het; DMPU = *N*, *N'*-диметил-*N*, *N'*-пропиленмочевина. (*а*) BuLi, Pr^i_2NH, DMPU, –78 °C, 30 мин; (*б*) $LiN(SiMe_3)_2$, RCHO, –78° → 0 °C; (*в*) 6 N HCl; (*г*) Bu_4NF, ТГФ, 30 мин.

Имеются патентные данные о комбинаторном твердофазном синтезе библиотек имидазо[3', 4' : 1, 2]пиридо[3, 4-*b*]бензотиофенов [763, 764]. Ряд других примеров построения пиридинового ядра приведен в рассмотренных выше работах [358, 588].

Ограниченное число методов получения тиено[2, 3-*c*]пиридиновых систем ориентировано на формирование тиофенового фрагмента. Несомненно, наиболее популярным и изученным среди них является многокомпонентное взаимодействие по Гевальду *N*-замещенных пиперидин-4-онов **365** (X = NR), элементной серы и метиленактивных нитрилов **134** в присутствии вторичных аминов [76–82, 119, 120, 376, 621, 646, 671, 674–679, 683–688, 690, 694, 695, 699, 700, 765–768]. Некоторые сведения по данному вопросу можно найти в последнем обзоре, посвященном этой реакции [52]. Условия проведения синтеза тиено[2, 3-*c*]пиридинов по Гевальду изменяются в широких пределах. Чаще всего в качестве растворителя используют EtOH, ДМФА или MeOH, как катализатор – Et_2NH, морфолин или Et_3N; реакцию обычно проводят при умеренном нагревании (40–60 °C), реже при 70–80 °C. Выходы целевых тетрагидротиенопиридинов **766** составляют, как правило, 60–85%. Полученные таким образом продукты являются удобными предшественниками для синтеза разнообразных поликонденсированных систем.

365 + **134** + S_8 —B→ **766**

где B = Et_2NH, морфолин; X = CO_2Et, CN, C(O)Ar, $CONH_2$; R = Me, Et, Pr^i, Bn, COOAlk, Ac, C(O)Ar.

Реже на практике применяется другая модификация реакции Гевальда, основанная на тиолировании алкилиденпроизводных циануксусного эфира **767** [374, 629].

767 —S_8, EtOH, B→ **766** (X = COOEt)

Bz, Boc; B = Et_2NH, R = морфолин.

Аналогично пиперидонам **365**, производные триацетонамина **768** реагируют с нитрилами **134** с образованием пространственно затрудненных тиенопиридинов **769** [640, 769]. В случае *N*-метилированного аналога кетона **768** (R = H) получены неудовлетворительные результаты, видимо, вследствие сильного экранирующего эффекта CH_3-группы для C(3)-атома на стадии тиолирования [769].

768 + **134** + S_8 —Et_2NH, EtOH, 40–45 °C, 4–5 ч→ **769** (44–80%)

где X = CN, COOEt, C(O)NHB*n*, C(O)R^1; R = H, Hal, Alk, Ar.

Описан твердофазный синтез тиенопиридинов по Гевальду. Так, соединение **770** получено с 92%-ным выходом в результате цианацетилирования смолы Wang и реакцией полученного эфира на полимерном носителе с серой и соответствующим пиперидин-4-оном **365** с последующим ацилированием и отщеплением полимерной матрицы [770].

Wang

770 (92%)

где R = $(CH_2)_5COOH$. (*а*) $NCCH_2CO_2H$, $Pr^iN{=}C{=}NPr^i$, DMAP, CH_2Cl_2; (*б*) **387** (X = NR), S_8, морфолин, EtOH, *t*°; (*в*) AcCl, CH_2Cl_2, $EtN(Pr^i)_2$; (*г*) TFA, H_2O, CH_2Cl_2.

Помимо реакции Гевальда, тиено[2, 3-*c*]пиридины можно получить обработкой некоторых 4-замещенных 3-галогенпиридинов производными тиогликолевой кислоты [327, 593, 643]. В частности, взаимодействие пиридина **771** с метилтиогликолятом приводит, вследствие нуклеофильного замещения атома хлора и последующей внутримолекулярной циклизации промежуточного сульфида, к образованию соединения **772** [643].

$HSCH_2CO_2Me$ / ТГФ, $CaCO_3$, *t*°

771 **772** (55%)

где R = $4\text{-}(Bu^tOC(O)NH)C_6H_4O$.

Еще одним доступным методом замыкания тиофенового цикла является катализируемая сильными основаниями циклоконденсация производных 3-(алкилтио)изоникотиновой кислоты. Например, в результате обработки изоникотината **773** гидридом натрия был выделен тиенопиридин **774** [104]. Циклизация изоникотинамида **775** под действием избытка MeONa сопровождается нуклеофильным замещением атома хлора и приводит в итоге к 3-гидрокси-7-метокси-2-фенилтиено[2, 3-*c*]пиридину (**776**) [329].

NaH, ДМФА-ТГФ / 60 °С, 3 ч

773 **774** (38%)

5 экв. MeONa
ДМФА, 100 °C

775 → **776** (65%)

где R = 4-$MeOC_6H_4$.

Также заслуживает внимания описанный ранее универсальный подход к синтезу различных тиенопиридинов [336–338], в том числе и с [2, 3-*c*]-типом аннелирования. Метод основан на реакции галогенпиридинов **777** и **778** с CS_2 или PhNCS. Тем не менее, выходы конечных продуктов **779** и **780** невысоки, очевидно, вследствие низкой подвижности атома брома в положении 3 пиридинового кольца.

1) PhNCS, N_2, NaH, ДМСО, 110 °C
2) MeI, комнатная температура

779 X = CN (19%)
X = COOEt (8%)

777 (X = CN)
778 (X = COOEt)

1) CS_2, N_2, NaH, ДМСО, 90 °C
2) MeI, комнатная температура

780 X = CN (43%)
X = COOEt (42%)

Известен ряд примеров, описывающих построение тиено[2, 3-*c*]пиридинового скелета с формально одновременным образованием как пиридинового, так и тиофенового циклов. Так, β-сульфиниламид **781** в условиях перегруппировки Пуммерера подвергается каскадной трансформации в соединение **782**, которое с низким выходом было окислено до конденсированного лактама **783** [771a]. Данные об использовании тандемных трансформаций, включающих последовательность "реакция Пуммерера-циклоприсоединение", в синтезе сложных гетероциклических систем суммированы в обзорной работе [771b].

Ac_2O, TsOH
кипяч.

$NaIO_4$, H_2O-MeOH
20 °C

781 → **782** (58%) → **783** (15%)

Внутримолекулярная циклизация по Дильсу-Альдеру 2-(2-алкинилфенилтио)пиразинов **784** в нейтральной либо кислой среде приводит к образованию смеси [2, 3-*b*]- и [2, 3-*c*]-конденсированных пиридобензотиофенов **785** и **786** в различных соотношениях, но с преобладанием последних [772].

PhBr, 155 °C (A) или диоксан, 100 °C, TFA (Б)

784a,b

785
a) 27% (A), 9% (Б)
b) 23% (A), 8% (Б)

786
a) 62% (A), 87% (Б)
b) 68% (A), 83% (Б)

R = **a**) $SiMe_3$; **b**) CH_2OH.

Далее рассмотрим как простейшие реакции производных тиено[2,3-*c*]пиридинов (окисление, галогенирование и другие), так и превращения, ведущие к образованию новых гетероциклических структур.

В лаборатории профессора С. Гроновица была проделана большая исследовательская работа по изучению фундаментальных свойств ряда тиенохинолинов и -нафтиридинов, а также дитиенопиридинов. В частности, установлено, что нитрование тиено[2, 3-*c*]хинолин-5-*N*-оксида (**787**) ведет к образованию 1-нитропроизводного **788** [596], однако в результате бромирования была получена смесь бромида **789** и дибромида **790** [597].

HNO_3, H_2SO_4

Br_2
H_2SO_4, Ag_2SO_4

787

788

789 (66%)

790 (16%)

Изучены реакции галогенирования и окисления тиено[2, 3-*c*][1, 5]нафтиридина **791**, а также некоторые превращения его изомерных *N*-оксидов – **712** и **713** [759, 773–775]. Результаты этих исследований сведены в табл. 2. Один из продуктов бромирования соединения **791**, 1-бромтиено[2, 3-*c*][1, 5]нафтиридин, использован в синтезе препаратов, проявивших незначительную ингибиторную активность относительно желудочной H^+, K^+-АТФазы [776].

791 **712** **713**

Показано [418], что дитиено[3, 4-*b* : 3′, 2′-*d*]пиридин **717** нитруется с образованием смеси изомерных мононитропроизводных **792** и **793**. Изучено бромирование и литиирование соединения **717** [777]; как и в случае нитрования, наиболее реакционоспособными оказались положения 1 и 3, однако

Таблица 2. Реакции некоторых тиено[2, 3-*c*][1, 5]нафтиридинов

Исходный субстрат	Реагенты и условия реакции	Продукты реакции (выход, %)	Литература
791	Дибромизоциурановая кислота, дымящая H_2SO_4, комнатная температура	1-Br-(**791**)	[773]
1-Br-(**713**)	$SOCl_2$	1-Br-4-Cl-(**791**) (83%)	[774]
713	$SOCl_2$	4-Cl-(**791**) (79%)	[774]
713	$SOBr_2$	**791** (75%)	[774]
712	$SOBr_2$	**791** (81%)	[774]
712	$SOCl_2$	8-Cl-(**791**) (36%), 7-Cl-(**791**) (7%), 6-Cl-(**791**) (16%)	[774]
4-Cl-(**791**)	MeONa, MeOH-ДМФА, CuBr, *t*°	4-Me_2N-(**791**) (52%)	[774]
791	1,2 экв. Br_2, $SOCl_2$, кипячение	1-Br-(**791**) (41%), 2-Cl-(**791**) (9%), 1, 7-Br_2-(**791**) (10%)	[775]
791	2,2 экв. Br_2, $SOCl_2$, кипячение	1-Br-(**791**) (37%), 2-Cl-(**791**) (7%), 1, 7-Br_2-(**791**) (12%)	[775]
713	1,2 экв. Br_2, $SOCl_2$, кипячение	4-Cl-(**791**) (44%), 4-Cl-7-Br-(**791**) (9%)	[775]
791	Bu_4NBr_3, $NaHCO_3$, CH_2Cl_2, комнатная температура	Реакция не идет	[775]
791	MCPBA, $MgSO_4$, $HCCl_3$, комнатная температура, 10 мин.	**712** (3%), **713** (70%)	[739]

выход и соотношение продуктов **794–799** зависят от условий реакции. Литиевые производные зафиксированы в виде соответствующих альдегидов **794–796** в результате обработки реакционной смеси ДМФА.

а → **792** (21%) + **793** (20%)

б, в → **794** (34%) + **795** (1-4%) + **717** (34–61%),

717

г, в → **796** (20%) + **794** (42%) + сл. **795**,

д → **797** (32%) + **798** (8%) + **799** (10%)

е → **799** (72%),

ж → **799** (43%).

где (*а*) HNO_3, TFA; (*б*) 1,2 экв. LDA, сухой Et_2O, –78 °C, 1,5 ч; (*в*) ДМФА, Et2O, 0 °C; (*г*) 2,5 экв. LDA, сухой Et_2O, –78 °C; (*д*) Br_2, K_2HPO_4, $NaHCO_3$, $MgSO_4$, $HCCl_3$, N_2, 5 ч, 0 °C → комнатная температура; (*е*) 2,6 экв. Br_2, K_2HPO_4, $NaHCO_3$, $MgSO_4$, $HCCl_3$, N_2, 5 ч, 0 °C → комнатная температура; (*ж*) NBS, $HCCl_3$, 0 °C.

Дибромид **799** под действием BuLi претерпевает Br–Li обмен; дальнейшее взаимодействие с электрофильными агентами позволяет получить ряд 1, 3-дизамещенных дитиено[3, 4-*b* : 3′, 2′-*d*]пиридинов с переменными выходами [778]. Некоторые реакции других дитиенопиридинов, подобные приведеным выше, рассмотрены в предыдущих разделах [416, 417, 419, 598].

Установлено [756], что нитрование азониевых солей **742** протекает в тиофеновое кольцо с образованием смеси изомерных 2- и 3-мононитропроизводных **800, 801**.

где R = H; X = PF_6.

В работе [779] показано, что простейший тиено[2, 3-*c*]пиридин **3** под действием МХПБК (**802**) окисляется с образованием *N*-оксида **803**, который в две стадии может быть превращен в тиенопиридинтион **804**.

(*a*) **802**, 2 ч, –5...0 °С, 91%; (*б*) $POCl_3$, диоксан, Ar, 88–93 °С; (*a*) (*в*) $NaSH \cdot H_2O$, ДМФА, 2 ч, 110–115 °С, 78%.

Некоторые другие свойства тиено[2, 3-*c*]пиридинов, связанные с наличием функциональных заместителей (например, ацилирование, алкилирование, образование оснований Шиффа, восстановление и проч.), рассмотрены в ряде работ [83–85, 132, 629, 638, 641, 745, 765, 768, 769].

Более интересными представляются реакции, ведущие к изменению исходного каркаса молекулы и образованию новых гетероциклических структур с тиено[2, 3-*c*]пиридиновым фрагментом. Такие превращения достаточно хорошо изучены и привлекают внимание исследователей, очевидно, ввиду высокого фармакологического потенциала конечных полициклических продуктов. К примеру, упомянутый выше тион **804** и его 4, 5-дигидрированный аналог **805** использованы для получения соединений **806**, которые являются полупродуктами синтеза препаратов с высокой степенью сродства к центральному бензодиазепиновому рецептору [779].

где **a**) R + R[1] – связь, 93%; **b**) R, R[1] = H, 78%.

Тиенохинолизин **807**, исходный реагент для получения ингибиторов образования токсичных β-амилоидных пептидов в нервных клетках, синтезирован в две стадии из тиона **804** [644]. Очевидно, в роли интермедиата в данном синтезе выступает конденсированная система типа **806а**.

804 **807**

где R = 4-$BnOC_6H_4$. (*а*) Me_2CO, ультразвук; 3,5 ч; (*б*) $HC{\equiv}CCO_2Me$, PhMe, кипяч., 38%.

Билдинг-блоками для многих реакций аннелирования очень часто служат тетрагидротиенопиридины с общей формулой **766**. Такой выбор следует объяснить, в первую очередь, легкостью получения данных соединений по реакции Гевальда, а также наличием двух вицинально расположенных функциональных групп, что благоприятствует формированию дополнительных циклов.

Кроме того, продукты реакций аннелирования упомянутых тиенопиридинов часто обладают биологической активностью. Так, в работах [671–680, 683–700] рассматривается синтез тетрациклических антагонистов фактора агрегации тромбоцитов **699**. Один из наиболее типичных подходов отражен в нижеследующей схеме:

766

698 (X = O, R^2 = H)

698 (X = S)

699

где (*а*) BrCH(R)C(O)Br, $HCCl_3$; (*б*) NH_3; (*с*) пиридин, N_2, кипяч.; (*г*) реагент Лавессона (LR) или P_2S_5; (*д*) N_2H_4; (*f*) $R^3C(OEt)_3$. X = 2-$ClC_6H_4C(O)$; R = COOEt, Ac и др.; R^1 = H, Me; R^2 = Alk.

Гидролиз сложноэфирной группы (R = CO_2Et) на одной из стадий синтеза в итоге приводит к соединениям **698** и **699** (R = H), которые при обработке различными электрофильными агентами дают широкий ряд биологически активных препаратов [670–672, 675–679, 682–700]. Интересно отметить, что в сильнокислой среде соединения **699** могут подвергаться частичной деструкции, количественно превращаясь в продукт раскрытия диазепинового цикла **808** [780].

699 (R, R^1 = H, R^2 = Me) —(HCl, H_2O; 20 °C, 16 ч)→ **808** (100%) [3 Cl^-]

Можно привести достаточно большое число примеров, описывающих построение разнообразных производных пиридотиенопиримидиновой системы, исходя из соединений **766** – продуктов реакции Гевальда. Так, антиаллергические препараты **809** и **810** были получены действием на исходные тиенопиридины формамидом и бензоилхлоридом [618, 622].

766 (R = Bn): X = CN —($HC(O)NH_2$)→ **809**; X = CO_2H —($BzCl$, Et_3N; PhH, 4 ч, кипяч.)→ **810**

Построение пиримидинового фрагмента трициклической структуры **811** было достигнуто обработкой тиенопиридинов **766** CS_2 в пиридине [766].

766 —(CS_2, Py)→ **811**

R = Pr^i; X = CN, $C(O)NH_2$; Y = S, O.

Известен двухстадийный синтез биологически активных соединений **695**, который основан на конденсации некоторых 2-аминотиенопиридинов **766** с

$HC(OEt)_3$ и последующей обработке образующегося продукта **812** первичным амином [658].

766 —a→ **812** —б→ **695**

где X = CN; R = Me; R^1 = 4-(2-$MeOC_6H_4$)-1-пиперапзинил. (*а*) $HC(OEt)_3$, Ac_2O, кипяч., 4 ч; (*б*) $R^1(CH_2)_2NH_2$, EtOH, кипяч., 3 ч, 55% (для **695** · 3HCl).

Этил-*N*-[*бис*-(метилтио)метилен]глицинат (**813**) и этил-2-*N*-(метилтиотиокарбонил)глицинат (**814**) являются удобными реагентами для реакций гетероаннелирования – их взаимодействие с тиенопиридинами **766** при нагревании приводит к три- и тетрациклическим структурам **815–818** [781–783]. Соединения **817** и **818** были также получены встречным синтезом, исходя из этилизотиоцианоацетата **819** [777, 784].

815 (40%), **813**, **816**, **766**, **817** (40–46%), **818**, **814**, **819**

где R = Me, B*n*, Bz; (*а*) **813**, AcOH, кипяч., 2–5 ч; (*б*) **814**, ДМФА, кипяч., 8–10 ч, 36–44%; (*в*) R = Me; **819**, 77%; (*г*) **819**, пиридин, кипяч.; (*д*) **814**, ДМФА, кипяч., 8–10 ч; (*е*) EtONa.

Реакция двойного гетероаннелирования тиоимидатов **820** с тиено[2, 3-*c*]пиридинами **766** приводит к образованию тетрациклических продуктов **821** и **822** [785, 786].

HMPA, 150–160 °C, 3 ч; Y = NH

AcOH, 100 °C; X = COOEt, Y = S

766 **820** **821a-f** **822**

где R = Me, Bn; X = CN, COOEt; Y = NH, S; *n* = 1, 2. **a**) R = Bn, *n* = 1, Y^1 = O, 73%; **b**) R = Me, *n* = 1, Y^1 = NH, 46%; **c**) R = Bn, *n* = 1, Y^1 = NH, 53%; **d**) R = Bn, *n* = 2, Y^1 = NH, 72%; **e**) R = Bn, *n* = 2, Y^1 = O, 79%; **f**) R = Me, *n* = 2, Y^1 = NH, 68%.

При обработке 2-амино-3, 6-диэтоксикарбонил-4, 5, 6, 7-тетрагидротиено[2, 3-*c*]пиридина **766** (R = X = COOEt) тиофосгеном с хорошим выходом выделен изотиоцианат **823** [787], который, как показано в работах [787–789], является удобным предшественником для синтеза большого числа гетероциклических структур линейного строения, например, **824–828**. Ниже приведено несколько примеров подобных многостадийных преобразований.

766 (R = X = COOEt) → ($CSCl_2$, CH_2Cl_2, $CaCO_3$, комнатная температура, 6 ч) → **823** (60%)

823 → *а, б, в* → **817** → *г, д* → **824**

823 → *е* → **825** → *ж, з* → **826**

823 → *к, л* → **827** → *м* → **828**

где R = COOEt; Ar = Ph, 4-ClC_6H_4, 2-ClC_6H_4, 4-MeC_6H_4, 4-$MeOC_6H_4$. (*а*) $EtO_2CCH_2NH_2 \cdot HCl$, Et_3N, ТГФ, 1 ч; (*б*) EtONa, абс. EtOH; (*в*) HCl, pH = 4, 75%; (*г*) MeI, водный NaOH, 25 °С, 1 ч; (*д*) $N_2H_4 \cdot H_2O$, абс. EtOH, кипяч., 78%; (*е*) N_2H_4, бензол, кипяч., 8 ч.; 91,2%; (*ж*) $ClCH_2Ac$, EtOH, NaOH; (*з*) TsOH, *t*°; (*к*) $ArNH_2$; (*л*) N_2H_4, EtOH, 63–75%; (*м*) $HC(OEt)_3$, TsOH, 59–66%.

Разработаны методы [623а, 790] трансформации тиенопиридинов **829** в полициклические структуры пиридо[4′, 3′ : 4, 5]тиено[2, 3-*d*]пиримидинового ряда. Так, циклические гидразиды **830** дезаминируются под действием азотистой кислоты, а взаимодействие исходных тиенопиридинов с лактамами **831** приводит к тетрациклическим продуктам **832** с умеренными выходами.

829; *а, б* → **830** ($R^1 = NH_2$); *в* → **830** (R^1 = H); **831**, $POCl_3$ → **832** (43,8–51,4%)

где R = Bu, C_5H_{11}; *n* = 1–3. (*а*) RC(O)Cl, диоксан, кипяч., 61,8–64,3%; (*б*) $N_2H_4 \cdot H_2O$, EtOH, кипяч., 65,5–89,4%; (*в*) HNO_2, H^+, AcOH, комнатная температура, 16 ч.

Авторами работ [769, 791] были изучены реакции аннелирования тиенопиридинов **769**; их обработка различными электрофильными агентами приводит к образованию соединений **833–836**.

769 (R = H; X = CN, COOEt); *а, б* → **833** (76%); *а, б* → **835** (46%); *в* или *г* (из **833**) → **834**; *д* → **836**

где (*а*) $HC(OEt)_3$, кипяч., 6–7 ч; (*б*) NH_3, комнатная температура; (*в*) EtONa, EtOH, кипяч., 4 ч, 75%; (*г*) $HC(O)NH_2$, *t*°; (*д*) **134b**, EtONa, EtOH, кипяч., 5 ч, 54%.

Следует отметить, что соединение **834** нельзя получить непосредственно из тиенопиридина **769** (R = H, X = CN): при попытке осуществить указанное превращение нагреванием последнего в формамиде неожиданно был получен *орто-пери*-конденсированный тиенопиридопиримидин **837** (R^1 = H) с выходом 76%. После исследования механизма этой необычной каскадной реакции предложена общая методика синтеза подобных тиенопиридопиримидинов из амидов **838** [791].

837 (42–93%)

769

838

где R = H; R^1 = H, Me, Ph; X = CN; NMA – N-метилацетамид. (*а*) $HC(O)NH_2$, 180 °C, 1 ч, 76%; (*б*) NH_4OAc, NMA, 140° или 185 °C, 1–4 ч.

Производное пиридо[4′3′ : 4, 5]тиено[3, 2-*d*]пиримидина **839** выделено в результате конденсации амида **840** с триэтилортоформиатом [593].

$HC(OEt)_3$, кипяч., 2 ч

840

839 (75%)

Ниже рассмотрены некоторые реакции тиеноиндолизинов и -хинолизинов, ведущие к образованию новых гетероциклических систем. Так, восстановление перхлората **841** и последующая кватернизация действием метилйодида приводит к образованию промежуточной соли тиенохинолизидиния, которая претерпевает расщепление по Гофману до (*E*)-10-метил-6, 7, 8, 9, 10, 11-гексагидротиено[3, 2-*b*]азецина (**842**) [792].

841

842

R + R^1 = O; R^2, R^3 = H; *n* = 2. (*а*) $NaBH_4$, EtOH, 90%; (*б*) MeI, Et_2O, 96%; (*в*) Ag_2O, NaOH.

Соединения **732** вступают в реакцию Шмидта с образованием, как правило, только производных [1, 3]-диазепина **843** [746, 747, 751]; вместе с тем, из тиеноиндолизина **732a** в аналогичных условиях получена смесь конденсированных [1, 4]- и [1, 3]-диазепинов **844** и **845** [751].

NaN_3, H_2SO_4

732 → **843**

NaN_3, H_2SO_4, комнатная температура

732a → **844** (35%) + **845** (65%)

$R + R^1 = O, S$; $R^2, R^3 = H, C_4H_4$; $n = 1, 2$.

Изучено поведе́ние оксимов соединений **732** в условиях перегруппировки Бекмана [749, 793]. Установлено, что *син*-изомер оксима **846a** при нагревании в ПФК дает продукт "нормального" строения – [1, 3]-диазепин **843**, тогда как *анти*-изомеры превращаются в тиено[2, 3-*c*][1, 5]нафтиридины **847**. Образование производного диазепина в случае соединения **846b**, которое представлено исключительно в *анти*-форме, объясняется его изомеризацией в *син*-изомер в кислой среде и последующей трансформацией по Бекману.

1) ПФК, N_2, 120–130 °C, 30 мин
2) 50% NaOH, pH 8

846a,b

a) R, R^1 = H; *син*/*анти* 40 : 60

b) R = Cl, R^1 = Me; *син*/*анти* 0 : 100

→ **843** + **847**

a) **843** : **847** = 35 : 65

b) **843** : **847** = 42 : 58

Оксим **848** (*син*/*анти* = 60 : 40), полученный при действии $NH_2OH \cdot HCl$ на тиеноиндолизин **732a**, в сходных условиях реагирует иначе – в результате перегруппировки *син*-изомера с выходом 50% образуется [1, 3]-диазепин **845**, при этом *анти*-оксим подвергается полному разложению [751].

732a —($NH_2OH \cdot HCl$, AcONa; $EtOH\text{-}H_2O$, кипяч., 5 ч)→ **848** (50%) —(ПФК, N_2, 90 °C, 2 ч)→ **845** (50%)

В работе [628] описан двухстадийный синтез тиенохинолизина **849**, обладающего снотворным действием, путем аннелирования пиридинового цикла к молекуле тетрагидротиено[2, 3-*c*]пиридина **850** и окисления образующегося соединения **851** с помощью ДДХ в ТГФ.

850 —($NaO_2CC(Ph){=}CH_2$; ClCOOEt, ТГФ, 20 °C)→ **851** (64%) —(ДДХ, ТГФ, кипяч.)→ **849** (R = Et, 97%)

Циклоконденсация гидрохлорида дигидротиенопиридиния **852** и метилвинилкетона с высоким выходом приводит к образованию тиено[2, 3-*a*]хинолизидина **853**, который в три стадии превращен в соединение **854** – аналог гипотензивного препарата индорамина [794]:

852 —(*а*)→ **853** (86%) —(*б, в, г*)→ **854** (87%)

(*а*) $H_2C{=}CHAc$; (*б*) $H_2NOH \cdot HCl$, AcONa; (*в*) Zn, AcOH; (*г*) BzCl, K_2CO_3, ТГФ.

Установлено, что при обработке дитиено[3, 4-*b* : 3′, 2′-*d*]пиридина **717** ДМАД **235b** образуется циклоаддукт состава 2 : 1 (**855**), который в результате изомеризации и окисления превращается в дитиеноиндолизин **856** [506b]. Последний может быть синтезирован независимым способом из бромида **857**. Аналогичный результат получен и в ходе 1, 3-диполярного циклоприсоединения ДМАД к дицианометилиду **858**.

где (*а*) ДМАД (**235b**), бензол, комнатная температура, 2 ч, 58%; (*б*) хинолин, кипяч., 1,5 ч, 72%; (*в*) $Na_2Cr_2O_7$, AcOH, 33%; (*г*) $BrCH_2CO_2Me$, бензол, комнатная температура, 92%; (*д*) Et_3N, CH_2Cl_2; (*е*) **235b**, MeCN, 54%; (*ж*) TCNEO, CH_2Cl_2, 82%; (*з*) **235b**, MeCN, комн. т-ра, 1 ч, 81%.

Взаимодействие йодида 4-метилдитиено[3, 4-*b* : 3′, 2′-*d*]пиридиния **859** с ДМАД в аналогичных условиях протекает необычным образом и приводит к выделению смеси продуктов **860–862** с преобладанием тиенохинолина **860** [795]. Предложен механизм образования последнего, включающий стадию [2+2]-циклоприсоединения.

где R = COOMe; (*а*) **235b**, CH_2Cl_2, Et_3N, кипяч., 12 ч.

Осуществлен синтез новых азониа[5]гелиценов **863**, содержащих терминальное тиофеновое кольцо, исходя из солей азиния **742** (R = Me, X = ClO_4). Конденсация последних с альдегидами приводит к (*E*)-9-стирилпроизводным **864**, которые подвергаются окислительной фотоциклизации до конечных пентациклических продуктов [757].

где Ar = Ph, 2-тиенил, 3-тиенил; A–B = C_4H_4, CH=CH–S, S–CH=CH.

В ряде работ [796–802] описаны некоторые свойства бензо[*b*]тиено[2, 3-*c*]пиридинов, связанные преимущественно с трансформациями бензольного кольца. Среди полученных результатов следует отметить интересные реакции аннелирования, которые приводят к четырехядерным конденсированным гетероциклам [801, 802]. Так, из амина **865** получены дипиридобензотиофены **866–868**, с использованием подходов, основанных на построении пиридинового цикла по Комбе, Гоулду-Джекобсу и Кнорру соответственно. Из соединения **869** в две стадии синтезировано производное пиридотиеноиндола **870** с хорошим выходом.

869 → (*е, ж*) → 870

где (*а*) H_2CAc_2 (**248**), кипяч., 1,5 ч; (*б*) H_2SO_4, кипяч., 30 мин, 47%; (*в*) $(EtO)CH{=}C(COOMe)_2$, толуол, кипяч., 4 ч; (*г*) Ph_2O, $t°$, 2 ч, 27%; (*д*) $AcCH_2COOEt$ (**198**), H_2SO_4, кипяч., 40%; (*е*) $Me_2NCH(OMe)_2$, ДМФА, кипяч., 5 ч; (*ж*) H_2, Pd/C, MeOH, 68%.

1.4. ТИЕНО[3,2-*c*]ПИРИДИНЫ

Методы получения и свойства производных тиенопиридиновой системы с [3,2-*c*]-типом аннелирования достаточно хорошо изучены и явились предметом рассмотрения ряда обзорных статей [22, 23, 28, 44, 57, 58]. Такой интерес к химии соединений данного класса в основном вызван высокой биологической активностью многих производных тиено[3,2-*c*]пиридинов. В первую очередь, следует отметить широко известные препараты – тиклопидин **871** и клопидогрел **872**, обладающие антитромботическим действием.

871 (Тиклопидин) **872** (Клопидогрел)

Есть данные о противовоспалительной активности соединения **871** и его солей [803, 804]. Различные варианты синтеза тиклопидина, а также некоторые аспекты его биологической активности и применения рассмотрены в работах [803–818]. Кроме того, описано [819–825] получение ряда тиенопиридиновых интермедиатов – прекурсоров промышленного синтеза гидрохлорида тиклопидина. В работах [817, 826–831] предложены методы синтеза оптически чистого клопидогрела **872**, его рацемата и исходных реагентов; описано получение ^{13}C-меченого клопидогрела [832] и изучен процесс его метаболического окисления под действием цитохром-Р450-монооксигеназы печени [833]. Помимо упомянутых соединений **871, 872**, среди тиено[3,2-*c*] пиридинов обнаружены ингибиторы агрегации тромбоцитов иного строения [599, 834–844]. Также найдены препараты с антибактериальным и противомикробным [96, 845], психотропным [846], анальгетическим [847–849], противоопухолевым [626, 627], противовоспалительным [599, 627, 850], сосудорасширяющим и гипотензивным [843, 844, 851] видами действия, антагонисты 5-НТ3-рецептора [852], антиконвульсанты [853] и препараты для лечения эпилепсии [854], ингибиторы связывания фибриногена [855]. Описаны соединения с сильным антивирусным действием – ингибиторы ВИЧ-1

протеазы [856–859], селективные агонисты допамина [651, 656], ингибиторы фарнезил-трансферазы [860, 861], металлопротеаз [862, 863], антагонисты серотонина [842, 843, 864], ингибиторы эластазы [865], нефроваскулярные диляторы [647, 851, 866], антидепрессанты [867, 868], препараты для лечения гипергликемии и диабета [869, 870], а также ишемических и аутоимунных заболеваний [871]. Некоторые тиено[3, 2-*c*]пиридины предложены в качестве кардио- и церебропротекторов, средств для лечения неврологических и иных заболеваний [600, 604–607, 615, 635]. Более ранние данные по биологической активности суммированы в обзорной работе [23].

Построение системы тиено[3, 2-*c*]пиридина может быть достигнуто, как и в случае рассмотренных выше изомерных структур, двумя принципиальными путями – формированием пиридинового цикла, исходя из замещенного тиофена, либо аннелированием тиофенового цикла к ядру пиридина. Чаще используется первый подход. Для удобства рассмотрения можно условно выделить следующие основные типы замыкания цикла А-В, и представленные единичными примерами способы Г–Ж:

4 3a 3 5N 2 6 7a S 7

А **Б** **В**

Г **Д** **Е** **Ж**

Стратегия А предполагает образование связи C(7)–C(7a) на ключевом этапе построения бициклической системы. Одним из примеров реализации подобного подхода является впервые описанный в 1953 году синтез простейшего тиено[3, 2-*c*]пиридина **4** с низким выходом (<10%) [872]. Эта процедура, основанная на реакции Померанца-Фрича, позже была усовершенствована [873, 874]. Согласно данным последней работы, тиенопиридин **4** может быть получен в четыре стадии из тиофен-3-карбальдегида (**873**) через интермедиат **874**; для облегчения выделения и хранения конечный продукт переводят в соответствующий тозилат.

CHO **873** —*а, б*→ HN, MeO, OMe **874** —*в*→ TsN, MeO, OMe —*г*→ N **4** —*д*→ $\overset{+}{H}N$ TsO^- **4 · TsOH**

где (*а*) $H_2NCH_2CH(OMe)_2$, комнатная температура, 16 ч; (*б*) H_2, 5% Pd/C, EtOH, 12 ч, 95%; (*в*) TsCl, Et_3N, EtOAc, комнатная температура, 12 ч, 91%; (*г*) HCl, диоксан, кипяч., 16 ч, 49%; (*д*) TsOH · H_2O, Me_2CO, комнатная температура, 2 ч, 85%.

Показано, что внутримолекулярная циклизация активированного енамидона **875** приводит к образованию тиено[3,2-*f*]индолизина **876** [875]. Аналогичной реакцией или же методом радикальной циклизации из соединения **877** получены тетрациклические структуры **878** и **879** [876].

Pd (II)

875 **876**

R = C(O)Ph

R = Pr

877 **878** **879**

1-(3-Тиенил)метилпиррол-2-карбальдегиды **880** под действием ПФК превращаются в конденсированные индолизины **881**. Обработка последних диэфиром **235a** приводит к выделению цикл[3,2,2]азинов **882** и **883** – продуктов региоспецифичного 1,3-диполярного циклоприсоединения [752, 753].

ПФК, *t*°

880 **881**

EtOOC—≡—COOEt **235a**

PhMe, *t*°

881 → **882**, **883** (61%)

где R, R^1 = H или R + R^1 = C_4H_4.

Рассмотрено [745–747, 749–751] получение тиеноиндолизинов и -хинолизинов **884** из производных пролина и пипеколиновой кислоты **885**. В качестве агента циклизации может быть использована ПФК; реакция также осуществляется посредством превращения кислот **885** в хлорангидриды и их последующим внутримолекулярным взаимодействием по Фриделю-Крафтсу без выделения.

885 → **884**

где R, R^1 = H или R + R^1 = O, S; R^2, R^3 = H или R^2 + R^3 = C_4H_4; *n* = 1,2.

Биологически активный 4,5,6,7-тетрагидротиено[3,2-*c*]пиридин **886** синтезирован посредством циклоконденсации аминоспирта **887** и деметилированием полученного продукта [647, 851, 866].

887 —*а*→ —*б*→ **886**

где R = 6-F-3,4-$(MeO)_2C_6H_2$.

(*а*) TFA, H_2SO_4, 4 ч; (*б*) BBr_3, CH_2Cl_2, Ar, –30°...–60 °C; комнатная температура, 2 ч.

Принцип Б построения пиридинового кольца основан на одностадийном формировании связей C(4)–N(5) и C(7)–C(7a). Такой подход лежит в основе метода получения простейших изомерных дитиенопиридинов [877a]: кросс-сочетание Стилле 2-трибутилстаннил-3-тиофенкарбальдегида (**888**) с тиенилкарбаматами **548**, **716** и **889** приводит к образованию целевых соединений **890–892** с изменяющимися выходами.

548 + **888** —*a*→ **890** (59%)

где (*а*) Pd(PPh)$_3$, ДМФА, 100 °С, 24 ч.

Альтернативный способ получения дитиенопиридинов **890–892** заключается в замене альдегида **888** ацеталем **893** и последующей обработке реакционной смеси соляной кислотой, однако в этом случае выходы снижаются до 27–63% [877b].

где (*а*) Pd(PPh$_3$)$_4$, ДМФА, 100–120 °С, 24 ч; (*б*) 2 N HCl, кипяч., 1 ч.

Построение трициклического скелета тиено[3,2-*c*][1,5]нафтиридина-9-*N*-оксида (**894**) может быть достигнуто двумя путями [739]: конденсацией альдегида **888** с пиридин-*N*-оксидом **714**, либо, с более низким выходом, взаимодействием последнего с 3-формилтиофен-2-борной кислотой (**895**) по модифицированной процедуре Сузуки.

где (*а*) Pd(PPh)$_3$, CuO, ДМФА, 100 °С, 54%; (*б*) Pd(PPh$_3$)$_4$, Na_2CO_3, $(MeOCH_2)_2$, кипяч., 2 ч, 20%.

В условиях кросс-сочетания Стилле из соединения **888** одностадийно получены все четыре изомерные тиено[3,2-*c*]нафтиридины [556, 738]. Как вариант описываемых подходов, возможно постадийное образование C(7)–C(7a)- и C(4)–N(5)-связей тиено[3,2-*c*]пиридиновой системы. Так, альдегид **888** взаимодействует с ареном **896** с образованием соединения **897**; восстановление его нитрогруппы сопровождается циклизацией в тиено[3,2-*c*]изохинолин-*N*-оксид (**898**) [554].

888 + **896** —Pd (0), ДМФА→ **897** (52%) —$FeSO_4$, 2 N HCl / водный NH_3→ **898** (77%)

В результате окисления сульфида **899** и последующей реакцией с натриевой солью цианоацетамида выделена смесь тиенопиридина **900** и продукта самоконденсации промежуточного сульфона **901**, разделяемая дробной кристаллизацией [878].

899 —а, б→ **900** (74%) + **901** (4%)

где (*а*) H_2O_2, AcOH; (*б*) Na^{+} $^{-}CH(CN)C(O)NH_2$, MeCN.

Стратегия В основана на формировании связи C(3a)–C(4) на стадии непосредственного замыкания пиридинового кольца и является самым распространенным подходом к синтезу тиено[3,2-*c*]пиридинового ядра. Наибольшую популярность среди всех возможных методов такого типа завоевала реакция Пикте-Шпенглера, открывающая удобный и доступный путь к получению ряда высокоактивных препаратов, в том числе тиклопидина **871** и клопидогрела **872**. Для синтеза тиклопидина или его прекурсора – 4,5,6,7-тетрагидротиено[3,2-*c*]пиридина **902** производное 2-(2-тиенил)этиламина **903** (или хлоргидрат) обрабатывают при нагревании в присутствии кислоты

(обычно HCl) раствором HCHO [811] или его синтетическими эквивалентами – 1,3-дитианом и 1,3-диоксаном [804, 823], диметоксиметаном [814] или же 1,3-диоксоланом [804, 813, 879], который также может выступать в роли растворителя.

903 → [HCHO], HCl, $t°$ → 871 ($R = 2\text{-}ClC_6H_4CH_2$), 902 (R = H)

При взаимодействии амина **903** (R = H) с 35–37%-ным формалином удается выделить интермедиат – формимин **904**, который легко циклизуется в кислой среде [819, 815–817]. Следует отметить, что последний являлся исходным материалом для описанного в 1970 году первого синтеза тиено[3,2-*c*]пиридинового ядра по Пикте-Шпенглеру [881].

903 (R = H) —*а*→ **904** (100%) —*б* или *в*→ **902** · HCl

где (*а*) 35–37% HCHO, 90–100 °С, 30 мин–3 ч; (*б*) 6 N HCl, 6 ч; водный NaOH, 100% (в виде свободного основания); (*в*) HCl, ДМФА, 60 °С, 30 мин, 93% (в виде хлоргидрата).

В работах [827–831] предложены различные варианты многостадийного процесса синтеза антитромботического средства "клопидогрел" **872**, исходя из амина **903**. В частности, на последней, ключевой стадии соль **905** под действием параформальдегида в муравьиной кислоте с высоким выходом превращается в хлоргидрат рацемата **872**. Аналогично получают и оптически активный препарат [831].

905 → $(HCHO)_n$, HCOOH → **872** · HCl (86,6%)

Вместо HCHO в реакцию могут быть введены и другие альдегиды [869, 870]. Так, из 2-(2-тиенил)этиламина **903** через стадию образования промежуточных альдиминов получены 4-замещенные 4,5,6,7-тетрагидротиенопиридины **906** – полупродукты синтеза ингибиторов глюкоза-6-фосфатазы.

903 → RCHO, Et_3N, EtOH, комнатная температура 48–96 ч → → TFA → **906** (5-95%)

где R = 2-тиенил, $4\text{-}NO_2C_6H_4$, $4\text{-}Me_2NC_6H_4$, Ph, 4-пиридил.

Описан синтез ряда селективных агонистов допамина [651, 656, 657]. Реакция аминов **907** с параформом в щелочной и далее в кислой среде приводит к бензотиено[3,2-*c*]хинолинам **908**, которые путем снятия защитных групп при обработке галогенидами бора превращаются в целевые продукты **909** (в виде соответствующих солей), обладающие указанной активностью. Интересно отметить, что деметилирование соединения **908** (R = Me, R^1, R^2 =H) под действием HBr с количественным выходом дает эпимерный продукт **910**.

R = Me или R + R = CH_2; R^1 = H, Alk, Cl; R^2 = H, Pr. (*а*) $(HCHO)_n$, K_2CO_3, MeOH, комнатная температура; (*б*) TFA, CH_2Cl_2; (*в*) BX_3 (X = Cl, Br), –78° → *t*°; (*г*) 48% HBr, AcOH, кипяч., 2 ч, 98%.

На одном из этапов синтеза тиенопиридиновых ингибиторов металлопротеаз с противоопухолевым и противовоспалительным действием для формирования пиридинового цикла β-(2-тиенил)-*D*-аланин (**911**) обрабатывают формалином в кислой среде [862, 863]. В частности, таким образом была получена 6-(*R*)-аминокислота **912** с 91%-ным выходом. Амид N-Cbz-β-(2-тиенил)-L-аланина **913** под действием диметоксиметана в присутствии кислоты превращается в 4,5,6,7-тетрагидротиенопиридин-(6*S*)-карбоксамид **914** – полупродукт синтеза антиСПИДовых препаратов [856].

где (*а*) 37% HCHO, HCl–H_2O, 90 °C, 3 ч, 91%; (*б*) $(MeO)_2CH_2$, TFA, Cl_2CHCH_2Cl, кипяч., 15 мин, 69%.

Бромиды (*E*)-1-(2-(2-тиенил)винил)пиридиния (**915**) вступают в реакцию фотоциклизации с образованием солей тиенохинолизиния **916** [756, 757].

1) MeOH, I_2, *hν* (УФ), 20 °C
2) HPF_6 или $LiClO_4$, H_2O

915 **916**

где R = H, Me; X = PF_6, ClO_4.

Согласно данным работы [882], фотолиз соединений **917** сопровождается отщеплением молекулы морфолина и приводит к тиено[3,2-*c*]хинолинам **918**.

hν, PhH

917 **918** (44–54%)

где R = Et, Bn.

Известен пример, демонстрирующий формирование тиено[3,2-*c*]пиридинового ядра по Бишлеру–Напиральскому [846]. Так, циклизацией амида **919** получен тиенопиридин **920**, являющийся предшественником синтеза психотропных препаратов.

$POCl_3$, PhH
кипяч., 2–3 ч

919 **920** (51%)

где R = N-бензилпиперидин-4-ил.

Соль дигидротиенопиридина **921** образуется в результате последовательной обработки 2-(2-тиенил)этилизотиоцианата (**922**) фосфорной кислотой и метилйодидом [633c].

1) H_3PO_4, 175 °C, 1 ч
2) MeI, Me_2CO, 4 ч

922 **921**

Стратегия Г предполагает образование связи C(4)–N(5) на стадии циклизации. Такой подход предложен для получения соединения **908** (R^1 = Bu^t, R^2 = H), интермедиата синтеза биологически активного бензотиенохинолина **909**; исходным реагентом для этой реакции служит циклический ацеталь **923** [651].

Zn, HCl
AcOH, 60 °C, 15 мин

923 → **908** (20%)

где R = Me; R^1 = Bu^t; R^2 = H.

Альтернативный способ построения тиено[3,2-*c*]пиридиновой системы, в основе которого лежит образование связи C(6)–C(7), приведен в работе [883] (подход Д). Так, карбоновая кислота **924** при нагревании в ПФК подвергается циклизации с образованием 9-оксо-4*H*,9*H*-пирроло[1,2-*a*]тиено[2,3-*d*]пиридина (**925**) с низким выходом. Данное соединение не удается получить встречным методом, циклизацией изомерной кислоты **926** в аналогичных условиях.

ПФК, 90 °C, 1 ч

924 → **925** (21%) ← **926**

В литературе нами обнаружен единственный пример [626] реализации подхода Е (одностадийное формирование связей N(5)–C(6) и C(6)–C(7)). Таким образом из производных 2-(3-тиенил)имидазолина **927** были получены имидазотиенопиридины **928**, обладающие противоопухолевым действием.

927 —*а*→ —*б*→ —*в*→ **928**

где (*а*) BuLi, N_2, ТГФ, –78 °С; (*б*) $ArCO_2R$ (R = Me, Et), ТГФ; (*в*) TsOH · H_2O, бензол, кипяч.

Принцип Ж (построение пиридинового кольца посредством образования связей N(5)–C(4) и C(6)–C(7)) может быть проиллюстрирован схемой синтеза 6,7-дигидротиено[3,2-*c*]пиридинов **929**. Он основывается на взаимодействии 2-метил-5-триметилсилилтиофен-3-карбонитрила (**930**) с генерируемыми *in situ* альдиминами и последующим десилилированием промежуточного продукта [633c].

CN; Me_3Si; S; Me; **930**; *а–в*; Me_3Si; S; R; N; · HCl; NH_2; *г*; S; R; N; · HCl; NH_2; **929**

где R = Ph, $Me_3SiC{\equiv}C$, циклопропил. (*а*) BuLi, Pr^i_2NH, DMPU, –78 °С; (*б*) $LiN(SiMe_3)_2$, RCHO, –78° → 0 °С; (*в*) 6 N HCl; (*г*) Bu_4NF, ТГФ.

Мало изучены методы, основанные на превращении пиридин → тиено[3,2-*c*]пиридин. Большинство описываемых реакций предполагает нуклеофильное замещение группы в положении 4 пиридинового кольца на серусодержащий фрагмент, с последующей циклизацией образующегося продукта. Таким образом, при взаимодействии 4-хлорпиридинов **931** с метилтиогликолятом одностадийно получены соединения **932** и **933** в результате замещения атома хлора и циклизации по Торпу или Торпу–Дикману [593].

Cl; R^1; R; N; R; **931**

a) R = H, R^1 = CN;
b) R = Me, R^1 = COOEt;

$HSCH_2COOMe$

MeONa, DMF, комнатная температура → N; S; COOMe; NH_2; **932** (63%)

MeONa, ДМФА, 20 мин, *t*° → Me; N; Me; S; COOMe; OH; **933** (21%)

В условиях "*one-pot*" конденсации, включающей стадии замещения атома хлора и последующей циклизации интермедиата по Дикману, из пиразолопиридина **934** и метилтиогликолята получено производное пиразоло[3,4-*b*]тиено[2,3-*d*]пиридина **935** [834, 835].

Ph; N; N; N; Me; Cl; COOEt; **934**

$HSCH_2CO_2Me$, MeONa; MeOH, комнатная температура на ночь

Ph; N; N; N; OH; S; Me; COOMe; **935** (75%)

В то же время, реакция хинолина **936** с этилтиогликолятом в присутствии Et_3N приводит к диэфиру **937**, циклизация которого в тиено[3,2-*c*]хинолин **938** осуществляется под действием *трет*-бутилата калия [871].

936 **937** (50%)

938 (45%)

где (*а*) $HSCH_2CO_2Et$, Et_3N, ДМФА, 70 °C, 3 ч; (*б*) Bu^tOK, Bu^tOH–PhMe, 12 ч.

Реакция хинолонов **939** с производными тиогликолевой кислоты является удобным способом синтеза замещенных тиено[3,2-*c*]хинолинов **940** [885].

$HSCH_2COOR^1$, абс. EtOH, Na_2CO_3

939 **940** (60–85%)

где R = Me, Et, Ph; R^1 = H, Me, Et.

Предложенный в патентах [819, 820, 822, 823, 825] метод получения интермедиатов синтеза гидрохлорида тиклопидина заключается в обработке пиперидин-4-онов метилсульфонилхлоридом и последующем взаимодействии образовавшихся сульфонатов с производными тиогликолевой кислоты. В частности, из кетона **941** в условиях однореакторного синтеза получен тиенопиридин **942**.

941 **942** (R = Ac, 46%)

где (*а*) $MeSO_2Cl$, пиридин, 0°С; комнатная температура, 30 мин; (*б*) $HSCH_2CO_2Me$, MeONa, MeOH, комнатная температура, 30 мин.

При взаимодействии тетрахлорпиридина **943** с гидросульфидом натрия образуется только 4-меркаптопроизводное **944**. Последнее посредством *S*-алкилирования и циклизации образующегося продукта по Дикману превращено в соединение **945** с выходом 77% из расчета на меркаптопиридин **944** [886].

где (*а*) NaSH, EtOH, комнатная температура, 30 мин, 64%; (*б*) $BrCH_2COOEt$, EtONa, EtOH, кипяч., 3 ч; (*в*) NaH, ТГФ, t° 5 мин., 77%.

Тиурониевые соли **946**, продукты реакции тиомочевины и соответствующих 4-хлорхинолинов, при подщелачивании вместо 4-меркаптопроизводных с высокими выходами образуют 2,3-дигидротиено[3,2-*c*]хинолины **947** [887].

где R = H, 6-Me, 8-Me, 8-MeO.

Производные тиенохинолина могут быть получены из хинолонов **948** через стадию образования соответствующих эфиров **949**. Интересно отметить, что при выдерживании в водном растворе кислоты конечные продукты **950** (R^1 = H) подвергаются альдольной самоконденсации, в результате которой выделены соединения **951** [888].

→ **951**

где R = Me, Et, Ph; R^1 = H, Me. (*а*) $HSCH(R^1)COOH$, MeOH, K_2CO_3, 90–96%; (*б*) ПФК, *t*°, 62–70%; (*в*) H^+, H_2O, 67–69%.

Возможна иная последовательность реакций при построении тиофенового кольца, когда нуклеофильное замещение является завершающей стадией циклизации. Такой подход продемонстрирован в работах [336–338]. В результате реакции пиридинов **952**, **953** с гетерокумуленами в присутствии сильного основания получены тиено[3,2-*c*]пиридины **954**, **955** с переменными выходами. Показано, что интермедиатами являются динатриевые соли производных кетен-*S*,*N*- или кетен-*S*,*S*-ацеталя соответственно.

952 (X = CN)
953 (X = COOEt)

1) PhNCS, N_2, NaH, ДМСО, 70–80 °C
2) MeI, комнатная температура

954: X = CN (36%), X = COOEt (36%)

1) CS_2, N_2, NaH, ДМСО, 90 °C
2) MeI, комнатная температура

955: X = CN (56%), X = COOEt (17%)

Реже для построения тиофенового фрагмента используется подход, основанный на взаимодействии серусодержащих соединений с пиперидин-4-онами без предварительной модификации карбонильной группы последних в заместитель с нуклеофугными свойствами. Например, один из методов синтеза тиклопидина **871** построен на реакции кетона **365** (X = 2-$ClC_6H_4CH_2N$) и 1,4-дитиана **956**; образующуюся смесь диастереомерных пергидротиенопиридинов без выделения дегидратируют в кислой среде [818].

365 + **956** —*а*→ [ ] —*б*→ **871**

где X = 2-$ClC_6H_4CH_2N$. (*а*) LDA, ТГФ, N_2, 0 °C, 1 ч 15 мин; (*б*) H_2SO_4, 0 °C → *t*°.

Непосредственное взаимодействие тиогликолевой кислоты с β-кетоэфиром **957** в присутствии HCl приводит к образованию диэфира **958**, который в результате введения защитной группы и циклизации превращается в соединение **959** – полупродукт синтеза препаратов с противовоспалительным действием [850b].

COOMe, O, COOMe, S, COOMe, COOMe, S, OH, *а*, *б, в*, N H · HCl, N H · HCl, N, $COOBu^t$

957 **958** **959**

где (*а*) $HSCH_2CO_2H$, MeOH, HCl, 0 °C, 4 ч; комнатная температура, 90 ч; (*б*) NaOH, $(Bu^tOC(O))_2O$, диоксан-H_2O, комнатная температура, 2 ч; (*в*) KOH, MeOH, комнатная температура, 18 ч; AcOH.

Представляет интерес реакция тиеноаннелирования, приводящая к образованию 4,5,6,7-тетрагидротиено[3,2-*c*]пиридина **902** [889]. В результате восстановительного озонолиза 3-аллилпиперидин-4-она (**960**) и обработки лабильного интермедиата сероводородом в присутствии кислот был достигнут 94%-ный выход целевого продукта. Аналогичная методология ранее использована авторами в синтезе тиклопидина [890].

O, O, CHO, S, *а, б*, *в*, N H, N H, N H

960 **902**

где (*а*) водный TFA, O_3, CH_2Cl_2–MeOH (6 : 1), –60 °C; (*б*) 1,4 экв. водного Me_2S, 0 °C; (*в*) H_2S, HCl, 4 экв. $TiCl_4$, 0 °C → 20 °C, 24 ч 94%.

Удачным примером замыкания тиофенового цикла по Дикману может служить превращение эфиров 4-(арилметилтио)никотиновых кислот **961** в тиено[3,2-*c*]пиридины **962** под действием *трет*-бутилата калия в мягких условиях [104].

$ArCH_2S$, MeOOC, N, Bu^tOK, ТФГ, 0 °C, комнатная температура, Ar, S, N, HO

961 **962**

a) Ar = Ph, 84%
b) Ar = 4-$MeOC_6H_4$, 45%

Реакция Гевальда как метод построения тиофенового кольца редко применяется в синтезе производных тиено[3,2-*c*]пиридина. Так, взаимодействие кетона **963**, элементной серы и этилцианоацетата **134b** приводит к образованию аминоэфира **964**, однако выход последнего составляет всего 20% [867, 868].

Известны многочисленные примеры [803, 806, 807, 809–811, 816, 817, 826, 855, 860] реакций *N*-алкилирования тетрагидротиено[3,2-*c*]пиридина **902** и родственных соединений [820, 822, 853], в результате которых были получены многие биологически активные вещества, в том числе тиклопидин **871**. Ряд предшественикова синтеза этого препарата получен дезаминированием некоторых производных 3-аминотиено[3,2-*c*]пиридина [819, 821, 822, 824, 825]. В качестве примера можно привести синтез соединения **965** из тиенопиридина **942** (R = 2-$ClC_6H_4CH_2$) [822].

где (*а*) $NaNO_2$, H_2SO_4–H_2O, 0...5 °C, 30 мин; (*б*) гипофосфорная кислота, комнатная температура, 1 ч.

Известен синтез 1,4-дигидропиридиновых модуляторов кальциевых каналов, содержащих тиено[3,2-*c*]пиридиновый фрагмент [891]. Так, взаимодействием альдегида **966**, полученного в две стадии из тиенопиридина **4**, с енаминоэфиром **643** и нитроацетоном **967** получено соединение **968**.

где R = Bu. (*а*) Br_2, 48% HBr, 105 °C, 6 ч; (*б*) BuLi, Et_2O, –70 °C, 30 мин; ДМФА; (*в*) ТГФ, кипяч.

В ряде работ описаны реакции восстановления – как функциональных групп, так и эндоциклических кратных связей [745, 792, 853], протекающие традиционным образом. При попытке восстановления тиенопиридона **969** действием гидразингидрата наряду с ожидаемым продуктом **970** выделено производное тиенопиридазина **971** [892, 893].

NO_2 … HN … S … O — $N_2H_4 \cdot H_2O$, 135–140 °C, 3 ч → NH_2 … HN … S … O + Me … N … HN … S … O

969 **970** (79%) **971** (21%)

Окисление дигидропиридинов **972** действием МХПБК (**802**) приводит к образованию соответствующих *N*-оксидов **973** [853].

S … N … R — **802** → S … $\overset{+}{N}$ … R … O^-

972 **973** (49–65%)

где R = Ph, 2-тиенил.

В результате реакции тиено[3,2-*c*][1,5]нафтиридина (**974**) с **802** получена смесь его 9-*N*-оксида **894** и 5-*N*-оксида **975** с преобладанием последнего [739]. Прямое окисление бромированных тиено[*c*]нафтиридинов в сходных условиях приводит к образованию их 5-*N*-оксидов с высокими выходами [773].

974 — **802**, $MgSO_4$; $HCCl_3$, комнатная температура → **894** (13%) + **975** (48%)

Изучены некоторые реакции соединений **894** и **975**. Так, оксид **894** бромируется дибромизоциануровой кислотой в дымящей H_2SO_4 при 95 °C в тиофеновое кольцо [773]. Изомерный ему 5-*N*-оксид **975** превращается в 4-хлортиено[3,2-*c*][1,5]нафтиридин **976** при обработке тионилхлоридом [774].

975 — $SOCl_2$ → **976** (66%)

Тиенохинолин **898** бромируется избытком Br_2 с образованием 2,3-дибромпроизводного **977** [597], а нитрование приводит к смеси изомерных монозамещенных продуктов **978** и **979** [696].

избыток Br_2

HNO_3, H_2SO_4

898

977 (57%)

978 (36%) + **979** (42%)

Бромирование тиенонафтиридина **974** описано в работе [775]. Его взаимодействие с различными количествами Br_2 в кипящем $SOCl_2$ приводит к смесям как бром-, так и хлорпроизводных. В реакцию с пербромидом тетрабутиламмония соединение **974** не вступает.

974

а → **980** (18%) + **981** (11%) + **982** (11%) + **974** (8%)

б → **980** (18%) + **981** (11%) + **982** (17%) + **983** (6%)

в → Реакция не идет

где (*а*) 1,2 экв. Br_2, $SOCl_2$, кипяч.; (*б*) 2,2 экв. Br_2, $SOCl_2$, кипяч.; (*в*) Bu_4NBr_3, $NaHCO_3$, CH_2Cl_2.

Информация о превращениях тиено[3,2-*c*]пиридинов в иные гетероциклические системы немногочисленна. Так, из тиенохинолизина **884** (все R = H, *n* = 2) в несколько стадий получено производное тиеноазецина **984** [792].

где R–R^3 = H, n = 2. (*а*) $NaBH_4$, EtOH, 80%; (*б*) 70% $HClO_4$, AcOH, 56%; (*в*) $NaBH_4$, EtOH, 84%; (*г*) MeI, Et_2O, 96%; (*д*) Ag_2O, NaOH.

Соединения **884** вступают в реакцию Шмидта с образованием производных [1,3]-диазепина **985** [726, 750, 751].

где R, R^1 = H или R + R^1 = O; R^2, R^3 = H, C_4H_4; n = 1, 2.

Превращения оксимов тиеноазинов **884** в условиях перегруппировки Бекмана могут осуществляться различными путями в зависимости от их пространственного строения [749, 793]. Установлено, что при нагревании оксима **986a** (100% *син*-изомер) в ПФК образуется ожидаемый [1,3]-диазепин **985** (R + R^1 = = O; n = 1), а в случае соединения **986b** (*син*/*анти* = 81 : 19) образуется смесь аналогичного [1,3]-диазепина и тиено[2,3-*c*][1,5]нафтиридина **987**.

1) ПФК, N_2, 120–130 °C, 0,5 ч
2) 50% NaOH, pH 8

986a,b

a) R, R^1 = H; *син*/*анти* 100 : 0
b) R + R^1 = C_4H_4; *син*/*анти* 81 : 19

985 **987**

a) **985 : 987** = 100 : 0
b) **985 : 987** = 80 : 20

Оксим **988** (*син*-изомер) в сходных условиях реагирует с образованием только [1,3]-диазепина **985** (все R = H; *n* = 1) [751].

PPA, N_2, 90 °C, 2 ч

988 **985** (60%)

где R–R^3 = H, *n* = 1.

Конденсация солей азиния **916** (R = Me, X = ClO_4) с альдегидами приводит к (*E*)-9-стирилпроизводным **989**, которые подвергаются окислительной фотоциклизации до пентациклических продуктов – азониа[5]гелиценов **990**, содержащих терминальное тиофеновое кольцо [757].

ArCHO, Ppy / MeCN; *hν*, I_2, MeOH

916 **989** **990**

где Ar = Ph, 2-тиенил, 3-тиенил; A–B = C_4H_4, CH=CH-S, S-CH=CH.

В работах [867, 868] предложен синтез производных пиридо[3′,4′ : 4,5]тиено[2,3-*d*]пиримидина с антидепрессантным действием. Ключевой интермедиат, хлорид **991**, получен обработкой тиенопиридина **992** триэтилортоформиатом с последующим аммонолизом и хлорированием промежуточного этоксиметиленамина **993**.

a; *б, в*

992 **993**

991

где (*а*) $HC(OEt)_3$, Ac_2O, N_2, кипяч., 1 ч, 94%; (*б*) $H_2N(CH_2)_2OH$, EtOH, кипяч., 2 ч; (*в*) $SOCl_2$, $Cl(CH_2)_2Cl$, кипяч., 83%.

1.5. ТИАЗОЛОПИРИДИНЫ

Химия тиазолопиридинов изучена довольно детально, что нашло отражение в ряде обзорных работ и монографий, посвященных как непосредственно химии соединений данного класса [19, 37], так и затрагивающих лишь отдельные ее аспекты, попадающие в сферу научных интересов авторов [14, 16, 17, 24, 26–28, 30–33, 35, 39, 40, 42, 43, 48, 49, 55]. Тем не менее, появление за последние годы массы новых данных вызвало необходимость обобщения имеющегося материала. Как и в случае производных тиенопиридина, материал систематизирован по принадлежности к тому или иному классу изомерных тиазолопиридинов (**А–Д**).

[3,2-a]	[4,5-b]	[5,4-b]	[4,5-c]	[5,4-c]
А	**Б**	**В**	**Г**	**Д**

1.5.1. ТИАЗОЛО[3,2-а]ПИРИДИНЫ

Тиазоло[3,2-*a*]пиридины наиболее широко представлены в литературе по сравнению с представителями классов с другим типом аннелирования; синтез и реакции этой группы соединений ранее рассматривались в ряде обзорных статей [17, 19, 24, 37, 39–41, 48]. Говоря о биологическом действии производных тиазоло[3,2-*a*]пиридиновой системы, в первую очередь следует указать на присущий им широкий спектр высокой антибактериальной активности. Существует две группы малотоксичных антибиотиков сходного действия и строения, соответствующих общим формулам замещенных тиазолоазинов **994** [894–900] или тетрациклических структур **995** [897, 901–917]. Препараты последнего типа в ряде случаев превосходят по активности такие известные бактерициды, как офлоксацин и норфлоксацин [913–915]; есть также указания на сильное ингибирующее действие соединений **995** по отношению к ДНК-гиразе [916, 917].

994 X = CH, CR^6, N

995 Y = O, S, CH_2, NR^2

Помимо перечисленного, среди тиазоло[3,2-*a*]пиридинов и их конденсированных производных обнаружены мышечные релаксанты [918], противоопухолевые [919–921] препараты и ингибиторы активности топоизомеразы II с противоопухолевым действием [922], нейропротекторы [923–925], антишистосоматические агенты [926]. Также найдены вещества, обладающие сродством к центральному бензодиазепиновому рецептору [779] и пригодные для лечения заболеваний печени [927]. Кроме того, вызывают интерес бициклические пептидомиметики, представляющие собой тиазолидиновые лактамы. Так, имитаторы дипептида (R)-Phe-Pro **996** (R = OH) – ингибиторы тромбина или исходное сырье для их синтеза [928–930], тиазолопиридиновый фрагмент **997** является структурной единицей ряда биологически активных пептидов [931–933]. Синтезирован аналог пептида Pro-Leu-Gly-NH_2 – пергидротиазолопиридин **998**, который проявил себя в качестве более эффективного модулятора рецептора допамина [934].

996 **997**

998

Имеются данные о синтезе тиазоло[3,2-*a*]пиридина – δ-лактамного аналога пенемкарбоксилата [935]. 8-Гидрокси-5-метил-2,3-дигидротиазоло[3,2-*a*]пиридиний-3-карбоксилат (**999**) является реагентом для диагностики осложнений при диабете [936]. Исходя из *D*-арабинозы, разработан способ получения аналогов алкалоида кастаноспермина – эпимеров **1000**, проявивших *in vitro* анти-ВИЧ-активность [937]. Необходимо отметить, что производные тиазоло[3,2-*a*]пиридина были обнаружены в природных источниках. Ранее было описано выделение из растения *Lonicera xylosteum L.* трех

монотерпеновых алкалоидных гликозидов – ксилостозидина (**1001a**) [938] и эпимерных локсилостозидинов A и B (**1001b,c**) [939].

999 **1000** **1001a-c**

a) X = S

b) X = O

c) X = O

Для удобства рассмотрения все подходы к синтезу тиазоло[3,2-*a*]пиридиновой системы целесообразно условно разделить на три группы, объединяющие методы, ориентированные на построение пиридинового или тиазольного кольца, или же одновременно обоих колец.

Формирование пиридинового цикла может осуществляться по нескольким стратегическим маршрутам (А–Д), которые отображены в следующей схеме:

А А1 Б В Г Д

Наиболее часто на практике используются подходы А и Б. Первый из них основан на построении связи C(5)–N(4); в большинстве случаев данный метод также предполагает последовательное или одностадийное образование связи C(7)–C(8) (вариант A1). Это может быть достигнуто при использовании в качестве исходных реагентов производных 2-метилтиазола и разнообразных 1,3-диэлектрофильных агентов.

Изучены реакции тиазолов **1002** с рядом α-оксокетендитиоацеталей **1003**; образовавшиеся продукты региоселективного 1,2-присоединения **1004** под действием кислоты Льюиса циклизуются в производные тиазоло[3,2-*a*]пиридиния **1005**. Из 2-метилтиазолина **1006** получены их 2,3-дигидроаналоги **1007** [940].

1002 + **1003** → **1004** (количественно) $\xrightarrow[\text{кипяч.}]{PhH,\ BF_3 \cdot Et_2O}$

где R = Me, Ph; R^1 = H, R^2 = Ar или R^1 + R^2 = бициклический остаток; R^3 = Me; X = Li.

В работах [924, 925, 941] представлен региоконтролируемый синтез замещенного перхлората тиазоло[3,2-*a*]изохинолиния **1008**. 3-Метоксибензиловый спирт (**1009**) в две стадии превращен в диол **1010**, который при обработке $POCl_3$ подвергается гетероциклизации до конечного продукта **1008** (выход 45–53%).

где (*а*) 2 экв. BuLi, Et_2O, –40°...25 °С; (*б*) 2-формилтиазол, Et_2O; (*в*) $POCl_3$, кипяч.; (*г*) $NaClO_4$.

Известен простой одностадийный метод синтеза конденсированных производных тиазоло[3,2-*a*]пиридина, который заключается во взаимодействии 2-цианометилбензотиазола **1011** с рядом (гетеро)ароматических производных *о*-хлоркарбоновых кислот **1012** [942–944]. Вероятно, на первой стадии реакции происходит нуклеофильное вытеснение атома хлора, за которым следует внутримолекулярная циклизация. Конечные продукты, пиридобензотиазолы **1013**, образуются с хорошими выходами.

где X = CN, COOEt; Y = NH, O.

В то же время, в результате реакции соединений **1002** (X = CN, R = Me) и **1011** с хлорангидридом **1014** удалось выделить продукты первоначального *C*-ацилирования **1015**, которые циклизуются в присутствии Et_3N с образованием аннелированных пиридопиримидинов **1016** [944, 945].

где Het = 2-бензотиазолил (**1011**), 4-метилтиазол-2-ил (**1002**, X = CN, R = Me); R^1 = H, R^2 = Me или $R^1 + R^2 = C_4H_4$. (*а*) пиридин, диоксан, 90–100 °C, 2–3 ч; (*б*) Et_3N, диоксан.

Позже было показано [946], что аналогичная реакция с хлорангидридами α,β-непредельных карбоновых кислот **1017** первоначально протекает как N-ацилирование, ее конечными продуктами являются конденсированные пиридин-2-оны **1018**.

В работах [947, 948] сообщалось о взаимодействии цианометилбензотиазола **1011** с ацетоуксусным эфиром **198**. Практически количественный выход конечного продукта **1018** (R^1 = Me, R^2 =H) был достигнут при сплавлении реагентов в присутствии $AcONH_4$. В эту же реакцию с успехом введены производные тиазола **1002** (X = CN) [947].

198 + **1011** —(2 экв. $AcONH_4$, 150 °C, 30 мин)→ **1018** (R^1 = Me, R^2 = H, 97%)

Сходным образом протекает взаимодействие бензотиазола **1011** и других метиленактивных соединений ряда тиазола с 1,3-диэлектрофилами – алкилиден- или арилиденмалононитрилами **221** [948, 949], β-аминокротонитрилом **643** (R^1 = CN) [950], этоксиметиленовыми и *бис*-(метилтио)метиленовыми производными некоторых СН-кислот [951, 952]. Замещенный пиран-2-он **1019** реагирует с соединением **1011** с раскрытием цикла и образованием пиридобензотиазолов **1020** с высокими выходами [952].

1019 + **1011** —(KOH)→ **1020** (69–83%)

Реакция бензотиазолилиденпентан-1,3-диона (**1021**) с рядом активных олефинов, и, в частности, с арилиденмалононитрилами **221**, сопровождается дезацилированием, в качестве конечных продуктов образуются 3*H*-пиридо[2,1-*b*]бензотиазолы **1022** [953].

1021 + **221** —(EtOH, Pip, кипяч.)→ **1022**

Предложен [954] одностадийный синтез фторсодержащих производных тиазоло[3,2-*a*]пиридина. При взаимодействии 2-(триметилсилил)метилбензотиазола **1023** (R = $SiMe_3$) с перфторалкеном **1024** с хорошим выходом получен пиридо[2,1-*b*]бензотиазол **1025** с примесью продукта десилилирования **1023** (R = H).

1023 (R = SiMe$_3$) + 1024 —KF или Bu_4NF→ 1025 (71%) + 1023 (R = H, 13%)

Удобным способом получения производных тиазолопиридина является реакция 2-замещенных тиазолидин-4-онов **1026** (в различных источниках описаны как таутомеры **1026a** или **1026b**) и их 5-арилиденпроизводных **1027** с α,β-непредельными нитрилами **221**, **223**. Хотя этот метод известен с 1977 года [955] и с успехом применялся впоследствии [956], его синтетические возможности, очевидно, не исчерпаны: за последние годы было опубликовано несколько новых работ [921, 957–959], в которых обсуждается синтез конденсированных тиазолидинов **1028**.

1026a или **1026b** + **221** (R^1 = CN), **223** (R^1 = COOEt) —B, EtOH→ **1028** ←**221**, **223**; B, EtOH— **1027**

где R = CN, COOEt, Bz, 2-$EtC_6H_4NHC(O)$, 2-бензимидазолил; B = Et_3N, пиперидин.

Пока остаются неясными отдельные вопросы в механизме этой интересной реакции, в частности, последовательность стадий и происхождение арилметиленовой группы в положении 3 молекулы соединений **1028**.

По мнению авторов работ [955, 956b], первоначально тиазолидоны **1026b** вступают в конденсацию Кневенагеля по эндоциклической метиленовой группе с альдегидами ArCHO (возникают *in situ* за счет частичного гидролиза непредельных нитрилов **221** или **223**) с образованием соединений **1027** (*путь* А). Косвенным подтверждением такого варианта протекания процесса является заметное увеличение выхода целевых продуктов при добавлении соответствующего альдегида в реакционную смесь [956b], а также независимый синтез тиазолопиридинов **1028** из тиазолидинов **1027** [955]. С другой стороны, нельзя исключить и альтернативный механизм, предполагающий образование аддукта Михаэля типа 2 : 1 и последующий обмен метиленовыми компонентами (*путь* Б) [956a].

ArCHO; 221 или 223; **1026b**; **1027**; 221 или 223, *путь* А; *путь* Б, $-R^1CH_2CN$; **1028**

Разработан метод получения обладающих антибактериальным действием соединений **1029** с различными арильными заместителями в положениях 3 и 7, который основан на предварительной конденсации тиазолидин-4-она **1026** (R = CN) с ароматическими альдегидами и последующим взаимодействием продуктов с динитрилами **221**, или как многокомпонентный вариант процесса – с малононитрилом **134a** и альдегидом [960].

1026 (R = CN); *а*; *б* или *в*; **1029** (64–87%)

где Ar, Ar^1 = 4-BrC_6H_4, 4-FC_6H_4, 4-ClC_6H_4, 4-MeC_6H_4, 3-MeO-4-HOC_6H_4. (*а*) EtOH, пиперидин, кипяч., 3 ч, 67–82%; (*б*) **221**, пиперидин, EtOH, кипяч., 2 ч; (*в*) Ar^1CHO, $H_2C(CN)_2$ (**134a**), пиперидин, EtOH, кипяч., 4 ч.

Взаимодействие соединения **1026** (R = C(O)Ph) с производным кетендитиоацеталя **1030** приводит к образованию конденсированного производного тиазолидин-4-она **1031**, существующего в форме енольного таутомера [961].

1026 (R = C(O)Ph) + 1030 → (K_2CO_3, ДМФА, кипяч., 3 ч) → 1031 (78%)

Помимо рассмотренного выше способа построения тиазоло[3,2-*a*]пиридиновой системы (A1), возможны иные варианты циклизации с финальным образованием связи C(5)–N(4). Так, представленный в работе [900] синтез тиазолохинолина **1032** основан на трансформации кетендитиоацеталя **1003** в тиазолидин **1033** и последующем замыкании пиридинового цикла.

1003 → (*a*) → 1033 → (*б* или *в*) → 1032

где R = COOEt; R^1 = 3-(2,6-Cl_2-5-FC_5HN); R^2 = F; R_3 = Cl; X = N. (*a*) $HS(CH_2)NH_2$, PhMe, кипяч.; (*б*) Bu^tOK, диоксан, 20 °C, 16 ч; (*в*) NaH, ДМФА, 132 °C, 1 ч.

Циклические кетен-*N*, *S*-ацетали **1034** легко вступают в каскадную реакцию электрофильного присоединения-циклоконденсации с эфирами α,β-непредельных кислот с образованием различных производных тиазоло[3,2-*a*]пиридина **1035–1037** [962].

1034 → (*a*) → 1035 (29–46%); 1034 → (*б*) → 1036 (65–90%); 1034 → (*в*) → 1037 (78–93%)

где R = Ac, Bz, 4-$MeC_6H_4C(O)$, 4-$MeOC_6H_4C(O)$, 4-$ClC_6H_4C(O)$, NO_2. (*a*) $HC{=}CCO_2Me$, EtOH, кипяч., 60–110 ч; (*б*) $HC{\equiv}CCO_2Me$, EtOH, кипяч., 25–48 ч; (*в*) DMAD (**235b**), MeOH, комнатная температура, 2 ч; кипяч., 2–10 ч.

В результате циклизации соединения **1038**, полученного из цистеамина и 2,3-О-изопропилиден-*D*-рибофуранозы, под действием реагента Мицунобу (DIAD) и последующего ацетилирования продуктов реакции выделена смесь соответствующих моноацетатов циклических кеталей **1039** и **1040** – производных аналогов алкалоидов кастаноспермина и austралина [963].

1038 → (а, б) **1039** (42%) + **1040** (42%)

где (*а*) $N_2(COOPr^i)_2$ (DIAD), Bu_3P, ТГФ, кипяч., 7 ч; (*б*) Ac_2O, пиридин, комнатная температура.

Замещенные соли 2-метилтиотиазолия **1041** (*n* = 1) и **1042** являются удобными синтонами для получения различных *N*,*S*-содержащих гетероциклов [964]. Так, в ходе их взаимодействия с винилогами малононитрила **1043** и последующей обработки продуктов трифторуксусной кислотой получены тиазолопиридины **1044**, **1045** (*n* =1); этот же метод пригоден для получения производных пиридо[2,1-*b*][1,3]тиазина (*n* = 2). Аналогично, исходя из динитрила **1046**, получен тиазолоизохинолин **1047**.

1041 + **1043** → → (TFA) **1044**

1042 → (**1043**) → (TFA) **1045**

1046 → (1) **1041**; 2) TFA) **1047**

где X = I, BF_4; Ar = Ph, 4-ClC_6H_4, 4-MeC_6H_4, 4-$MeOC_6H_4$; *n* = 1, 2.

Построение бициклической системы предшественика пептидомиметика (*R*)-Phe-Pro **996** осуществлено при циклизации замещенного тиазолидина **1048** [928].

1048 $\xrightarrow{(CH_3)_3Al}$ **996**

где R = Ph, C_6H_{11}, $C_6H_{11}(CH_2)_2$; R^1 = EtO; R^2 = H.

В основе построения тиазоло[3,2-*a*]пиридиновой системы по способу Б лежит одностадийное образование связей С(5)–N(4) и С(6)–С(7). В большинстве случаев это достигается взаимодействием функциональных производных 2-винилтиазола **1049** и различных алкенов по Дильсу–Альдеру или по типу реакций диполярного циклоприсоединения.

Установлено [965], что (*E*)-2-(2-этоксикарбонил-1-циановинил)бензотиазол (**1049**), будучи активным диеном, в реакциях с алкенами **1050**, **1051** в мягких условиях и с высокой региоселективностью дает соответствующие *эндо*-циклоаддукты **1052** и **1053**. Тем не менее, при введении в реакцию метилакрилата (**1050**, R = COOMe, R^1 = H) с выходом 31% была получена смесь *цис*/*транс*-изомеров с низкой *эндо*-селективностью (1,9 : 1).

1049 + (**1050**) $\xrightarrow{CH_2Cl_2,\ 20\ °C,\ 5–24\ ч}$ **1052** (76–98%)

1049 + (**1051**) $\xrightarrow{(CH_2)_2Cl_2,\ 50\ °C,\ 5\ ч}$ **1053** (87%)

где R = EtO, R^1 = H или R = 4-$MeOC_6H_4$, R^1 = H, Me.

Исследованы внутримолекулярные реакции Дильса-Альдера, приводящие к образованию производных тиазоло[3,2-*a*]пиридина [965]. В результате реакции бензотиазола **1049** с замещенными аллильными спиртами **1054** получены цис-конденсированные полициклические продукты **1055**. Вызывает интерес тот факт, что взаимодействие диенофила **1049** с **1054c** в отсутствие катализатора приводит к обладающему обратной стереохимией аддукту **1052**.

1054a-d

1055a-d

1052

где R = 4-$MeOC_6H_4$; R^1 = CH_2OH; R^2 = COOEt; R^3 = Ph, R^4 = H (**а**); R^3 = H, R^4 = Ph (*б*); R^3 = 4-$MeOC_6H_4$, R^4 = H (**в**); R^3 = H, R^4 = 4-$MeOC_6H_4$ (*г*). (*а*) 0,1 экв. $(S{=}C{=}N{-}SnBu_2)_2O$, PhMe, молек. сита 4А, кипяч., 4–28 ч, 35–84%; (*б*) PhMe, молек. сита 4А, кипяч., 20 ч, 61%.

Аналогичным преращениям подвергаются и другие 2-(1-циановинил)бензотиазолы **1049** (R^2 = Ar, Het) [926, 966, 967]. В частности, в ходе реакции последних с анетолом **1050** (R = 4-$MeOC_6H_4$, R^1 = H) или малеинимидом **32** (R^3 = Me) с колеблющимися выходами выделены циклоаддукты **1056** и **1057**. Нагревание диенов **1049** с 3,4-дигидро-2*H*-пираном (**1058**) ведет к образованию смеси изомерных аддуктов **1059** (соотношение *эндо*/*экзо* находится в пределах от 1,3 : 1 до 1 : 1,6).

2 экв. (E)-RCH=CHR^1 (**1050**), 120 °C, 6–36 ч → **1056** (42–77%)

8 экв. (**32**), 120 °C, 18–72 ч → **1057** (32–86%)

(**1058**), 190 °C, запаянная трубка, 6–36 ч → **1059a,b** (34–49%)

1049

где R = 4-$MeOC_6H_4$; R^1 = H; R^2 = 4-$MeOC_6H_4$, Ph, 4-MeC_6H_4, 4-ClC_6H_4, 4-$NO_2C_6H_4$; R^3 = Me.

Соединения **1049** легко вступают в реакцию внутримолекулярного циклоприсоединения при нагревании, стереоселективно образуя пентациклические продукты **1060** [966, 967].

$1,2\text{-}Cl_2C_6H_4$, кипяч.
20–40 мин

1060
(R^1 = Me, 62%; R^1 = Ph, 90%)

1049 : R = или

Исследовано поведение бензотиазолов **1049** в реакциях с различными илидами фосфония **1061** [968, 969]. Взаимодействие соединений **1049** с фосфиналкиленами, содержащими сложноэфирную функцию, приводит к образованию соединений **1018**. Соответствующий альдегид **1061** (R = H) в зависимости от условий и строения субстрата дает либо пиридобензотиазол **1062** (в виде смеси таутомерных оксо- и оксиформ), либо смесь региоизомерных производных дигидропиридина **1063**. Во всех случаях, кроме последнего примера, в заметной степени образуются побочные линейные продукты присоединения или конденсации. Для других фосфобетаинов образование производных тиазолопиридина в реакциях с активированным алкеном **1049** отмечено не было.

1049 + $Ph_3P{=}CHC(O)R$
1061

PhMe, Et_3N, кипяч.
R = MeO, EtO

+ другие продукты

1018
(R^1 = Ph (54–68%), 2-фурил)

EtOH, Et_3N, кипяч.
R = H

1062
(R^1 = Ph, 15–22%)

EtOH, EtONa
кипяч. 35 ч
R = H

1063a,b

где R^2 = H; R^3 = EtO, R^4 = H (**a**), R^3 = H, R^4 = EtO (**b**).

Описана [970а] новая, высокодиастереоселективная реакция димеризации алкенилтиазолинов **1064**. Обработка последних некоторыми ацилирующими агентами приводит к образованию частично гидрированных тиазолопиридинов **1065** с умеренными выходами.

а или б

1064 **1065**

где R = CCl_3, CF_3; Ar = Ph, 4-PhC_6H_4, 4-BrC_6H_4, 4-$NO_2C_6H_4$, 4-$MeOC_6H_4$. (*а*) $Cl_3CC(O)Cl$, DME, Et_2O, 29%; (*б*) TFAA, Et_2O–DME (1 : 4) или $HCCl_3$, N_2, 25° или 75 °С, 25–50%; TFAA = $(CF_3C(O))_2O$, DME = = $MeOCH_2CH_2OMe$.

Взаимодействие соединения **1066** с дифенилкетеном также носит диастереоселектвный характер [970b]. Продукт этой реакции, тиазолопиридин **1067**, действием тозилизоцианата превращен в *N*-тозиламид.

PhMe, кипяч., 12 ч; TsNCO, 25 °С, 4 ч

1066 **1067** (52%)

где TIPS = $(Pr^i)_3Si$.

Кетен-*N*,*S*-ацетали **1068** являются удобными реагентами для синтеза конденсированных тиазолов [971]. В частности, в результате реакции соединения **1068** (X = CN) с ацетоуксусным эфиром **198** или диэтилмалонатом **209** получены функционально замещенные тиазолопиридины **1069**.

1068 → (198 или 209) → **1069** (56–77%)

где X = CN; R = H; R[1] = Me, OEt.

Способ В основан на замыкании пиридинового цикла посредством образования связи C(6)–C(7). Этот подход применяется на практике для построения тиазолохинолинового скелета антибактериальных препаратов **995** [901, 904, 908–913, 916]. В качестве исходных реагентов используются трициклические соединения **1070**, которые вступают в реакцию Гоулда–Джекобса с образованием целевых тетрациклических производных. Циклизация в концентрированной серной кислоте сопровождается гидролизом сложноэфирной функции и ведет к выделению соответствующих карбоновых кислот в качестве конечных продуктов.

1070 → (*a*) → **995**

где R = F; R[1] = H, Et; Y = O, NMe. (*a*) PPA, 100°–115 °C или PPE, 138 °C; или H_2SO_4, *t*°; или Ac_2O, $BF_3 \cdot Et_2O$, 100 °C.

Тиазолидин **1068** (X = COOEt, R = 3-Cl-4-FC_6H_3) при обработке горячей ПФК подвергается нерегиоселективной циклоконденсации с образованием смеси изомерных производных тиазолохинолина **1071** [915].

1068 → (ПФК, 120 °C, 2 ч) → **1071a,b**

где X = COOEt, R = 3-Cl-4-FC_6H_3; **a**) R[1] = H, R[2] = Cl, 47%; **b**) R[1] = Cl, R[2] = H, 33%.

Стратегия Г предполагает формирование связи C(7)–C(8) на конечном этапе построения тиазоло[3,2-*a*]пиридиновой системы. Такой способ циклизации лежит в основе описанного в работах [923–925] синтеза перхлората тиазоло[3,2-*b*]изохинолиния **1008** (R = H) из бромида 3-бензил-2-(1,3-диоксолан-2-ил)тиазолия (**1072**).

Циклоиммониевая соль **1073** вступает в конденсацию Вестфаля с различными несимметричными 1,2-дикетонами **1074**; реакция носит высокорегиоселективный характер – с хорошими выходами образуются исключительно кинетически контролируемые продукты **1075** [972].

где R = Ph, 4-MeC_6H_4, 4-пиридил (*а*) AcONa, $Me_2C(O)$ или EtOH, кипяч., 2–2,5 ч, 52–70%.

Предложен новый эффективный метод синтеза пергидротиазоло[3,2-a]пиридинов, в основе которого лежит радикальная циклизация производных тиазолидина **1076** (*n* = 1) [973]. Конечные продукты получены в виде смеси двух диастереомеров – **1077a** и **1077b**, с постоянным соотношением 4 : 1.

где R = Ph, 4-MeC_6H_4, 2-$MeOC_6H_4$, 2-фурил; *n* = 1. (*а*) 1 экв. $HSnBu_3$, AIBN, PhH, Ar, 80 °C, 1,5 ч; (*б*) SiO_2, 63–64%.

Известно несколько примеров построения тиазолопиридинового скелета с заключительным образованием связи C(8)–C(8a) (способ Д). Таким образом в результате фотоциклизации бромида (*E*)-3-стирилтиазолия (**1078**) получена соль тиазолоизохинолиния **1079** [756].

где (*а*) *h*ν (УФ), I_2, MeOH, 20 °C; (*б*) HPF_6, H_2O.

Конденсация 2-тиазолина **1006** (R = H) с производным гомофталевого ангидрида **1080** приводит к образованию тиазолохинолина **1081** с количественным выходом [974].

CH_2Cl_2, N_2, кипяч., 30 мин

1006 **1080** **1081** (99%)

где R = H; R^1 = MeO.

В результате региоселективной изомеризации пиридина **1082**, протекающей при нагревании в полярных растворителях, выделено производное тиазоло[3,2-*a*][1,8]нафтиридина **1083** [975]; последние достижения химии 1, 8-нафтиридина отражены в обзоре [976].

1082 **1083** (89–96%)

где (a) BuOH или $C_5H_{11}OH$, кипяч., 8–10 ч; ДМФА или ДМСО, 140 °С, 3–4 ч.

Рассмотрена [977] интересная реакция внутримолекулярного циклоприсоединения, позволяющая получать мостиковые производные тиазоло[3,2-a]хинолина. Депротонирование хлорида тиазолия **1084** под действием оснований приводит к генерированию бетаинового интермедиата, в результате циклизации которого выделена смесь изомерных аддуктов **1085**. В зависимости от растворителя (CH_2Cl_2, H_2O) и применяемого основания (Et_3N, DBN, NaOH, KF–Al_2O_3) могут колебаться в широких пределах как выход (11–80%), так и соотношение продуктов **1085a** и **1085b** (от 80 : 20 до 60 : 40).

B, 30 мин–1 ч, –HCl

1084 **1085a** **1085b**

где R = PhS, 4-MeC_6H_4O; R[1] = Ph, 4-$MeOC_6H_4$, 4-$Me_2NC_6H_4$. B – основание.

Взаимодействие 1,4-диэлектрофильных хиноксалинов **1086** с незамещенным тиазолом **1087** протекает с образованием *псевдо-кросс*-сопряженных мезомерных бетаиновых азинов **1088** [978].

1086 **1087** **1088**

где R = CN, COOEt.

Циклизация замещенного диамида глутаровой кислоты **1089** в присутствии оснований ведет к образованию смеси α-пирона **1090** и тиазолопиридина **1091** [979]. Выход и соотношение продуктов зависят от растворителя (ДМФА, ТГФ, ДМСО) и используемого основания (K_2CO_3, NaH, KH, $NaCH_2S(O)Me$).

основание, 1–3 ч, 20 °C

1089 **1090** (17–37%) **1091** (44–63%)

Оригинальный метод синтеза замещенных пиридобензотиазолов описан в работе [980]. Установлено, что в результате конденсации гидрохлоридов оснований Манниха **1092** (2 экв.) с 2-аминобензотиазолами **1093** с приемлемыми выходами образуются трициклические соединения **1094**.

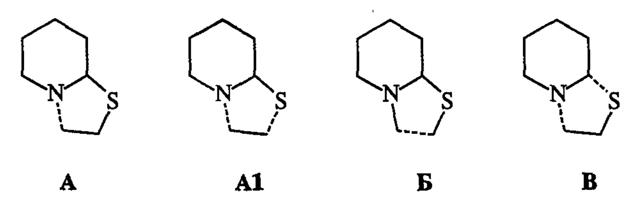
EtOH, кипяч., 20 мин

1093 **1092**

1094 (50–66%)

где R = H, Cl; Ar = Ph, 4-$MeOC_6H_4$, 4-ClC_6H_4, 4-BrC_6H_4, 2-HOC_6H_4.

Альтернативные методы синтеза тиазоло[3,2-*a*]пиридинов, предполагающие построение тиазольного фрагмента, условно можно свести к нескольким типам (А–В), исходя из образования тех или иных связей на стадии циклизации.



Наиболее популярный способ аннелирования тиазольного кольца представлен на вышеуказанной схеме как подход А; исходными реагентами в этом случае служат разнообразные *S*-алкильные производные пиридина, получаемые при обработке производных пиридин-2(1*H*)-тиона алкилгалогенидами; часто алкилирование и последующая циклизация происходят в одну стадию (модификация А1). Так или иначе, оба варианта – А и А1, – ориентированы на образование связи С(3)–N(4) на завершающем этапе построения цикла и их целесообразно рассматривать вместе.

В первую очередь, необходимо отметить такой известный синтетический метод, как внутримолекулярная электрофильная циклизация, которая протекает под действием галогенов на 2-аллилтиопиридины **1095** и приводит к производным тиазолопиридиния **1096** [212, 283, 307, 981–985]. Информация об этой реакции, включая данные о стереоселективности процесса кватернизации, ранее была обобщена в обзорах [19, 24, 40, 48].

1095 $\xrightarrow{X_2}$ **1096**

где X = Br, I; Y = Br, I, I_3, Br_3.

В большинстве работ отмечается высокая региоселективность данной гетероциклизации, образуются только 3-замещенные производные тиазолопиридина **1096**. Тем не менее, при бромировании 2-аллилтиопиридина **1095** (R–R^4 = H) наблюдается образование бромида 2-бромметил-2,3-дигидротиазоло[3,2-*a*]пиридиния **1097** наряду с ожидаемым изомером **1096** [981, 985]. Предполагается, что в качестве интермедиатов выступают изомерные бромониевый и тииранsocket ионы, причем внутримолекулярная циклизация последней структуры носит неселективный характер.

1095 (R-R[4] = H) $\xrightarrow[5\ °C]{Br_2,\ CCl_4}$ [intermediates: Br^-_{2n+1}] → 1096 (R-R[4] = H) + 1097

Описана реакция меркуроциклизации соединений **1095** под действием бромида ртути (II) [982, 986]. Конечные продукты представляют собой бромиды 3-броммеркурометилтиазоло[3,2-*a*]пиридиния **1098** и образуются с хорошими выходами.

1095 $\xrightarrow[25\ °C]{1\ экв.\ HgBr_2,\ Me_2CO}$ **1098** (63–70%)

где R = H, Me; R[1]–R[4] = H.

Известен также ряд других, близких по характеру реакций. В частности, кватернизация 2-алкенилтиохинолинов **1099** под действием галогенов приводит к солям тиазолохинолиния **1100** [984, 987]. В результате бромирования 1-аллилпиридин-2(1*H*)-тиона **1001** с невысоким выходом был получен бромид **1097** [985]; аналогично реагируют 1-аллилхинолин-2(1*H*)-тионы [988].

1099 $\xrightarrow[0°\ или\ 25\ °C,\ HCCl_3]{X_2}$ **1100**

1101 $\xrightarrow{Br_2,\ CCl_4}$ **1097** (38%)

где R = H, Ph; X = Br, I; Y = Br, I_3, Br_3.

В реакцию галогенциклизации, подобную описанным выше, могут вступать 6-аллилтиопирид-2(1H)-оны [123, 279, 989]. Так, йодирование соединения **1102** приводит к образованию тиазолопиридина **1103** с высоким выходом.

I_2, EtOH, $t°$

1102 → **1103** (90%)

Помимо расcмотренных винильных или аллильных производных меркаптопиридина, весьма удобными объектами для построения тиазоло[3,2-*a*]пиридиновых систем оказались продукты *S*-алкилирования ряда ди- или тетрагидропиридинтионов (-тиолатов) α-галогенкетонами или производными α-галогенкарбоновых кислот. Такие соединения спонтанно, в условиях реакции, или же под действием конденсирующих агентов, подвергаются циклизации, которую можно рассматривать в качестве модифицированного синтеза Ганча. Полупродукты синтеза бактерицидных препаратов, тиазолохинолины **994**, получены в результате алкилирования 2-меркаптохинолинов **1104** и последующей циклоконденсации образовавшихся сульфидов [902, 905, 910, 916, 918, 920].

1) $HalCH(R^2)Z$, B
2) H_2SO_4 или CF_3SO_3H

1004 → **994**

где R = F, Cl; R^1 = H, F; R^2 = H, F, Me; R^3 = H, Me, CH_2OH, CH_2Cl, Ph, CH_2COOEt; R^4 = Et, H; B = EtONa, Et_3N, $KHCO_3$; Hal = Cl, Br; Z = $CH(OEt)_2$, Ac, $C(O)CH_2OAc$, $C(O)CH_2Cl$, Bz, $C(O)CH_2COOEt$.

Взаимодействие пиридин-2(1*H*)-тионов **1105** или таутомерных меркаптопиридинов с α-галогеннитрилами при нагревании приводит к галогенидам 3-аминотиазолопиридиния **1106** [191, 232, 990], тогда как частично гидрированные пиридинтионы **1107** в аналогичных условиях превращаются в 3-имино-4,7-дигидро-2*H*-тиазоло[3,2-*a*]пиридины **1108** [991]. Последние получены независимым способом в результате многокомпонентной конденсации активированного олефина **221**, тиокарбамоилацетамидов **1109** и хлорацетонитрила в присутствии пиперидина [992].

где **1107–1109**: Ar = Ph, R = NH_2, NHMe; R¹ = CN; R² = NH_2.

Эфиры α-галогенуксусных кислот реагируют с различными ди- или тетрагидропиридин-2-тиолатами с образованием производных тиазолопиридина в результате внутримолекулярной циклоконденсации. Примером синтеза подобного рода может служить превращение тиолатов **1110** под действием метилхлорацетата в соединения **1111** [993]. Следует отметить, что для дегидрированных аналогов тиолатов **1110** такая реакция невозможна и единственным направлением циклизаций в данном случае становится образование тиено[2,3-*b*]пиридиновой системы по Торпу (см. раздел 2.1).

где R = 2-ClC_6H_4, Ph; R¹ = Ph, 2-MeC_6H_4NH; R² = Me; B = Pip.

Описанный выше метод был модифицирован использованием многокомпонентного подхода, который основан на генерировании тиолатов **1110** и подобных им соединений *in situ* из ациклических предшественников. Таким образом были синтезированы различные 3-оксо-2*H*-тиазолопиридины **1112–1114** [994, 996]. Некоторые из полученных результатов обсуждались в диссертационной работе [62].

где R = Ar, Alk, Het; R^1 = Me, OEt, OMe, NHAr, Ph, NH_2; R^2 = Me или $R^1 + R^2$ = = $(CH_2)_3$, $CH_2CMe_2CH_2$; R^3 = H, COOMe; R^4 = Ph; R^5 = NH_2, NHMe.

Вызывает интерес тот факт, что в подобную циклизацию по Ганчу могут также вступать, помимо нитрилов и эфиров, соединения с карбамоильной функцией. Впервые такое превращение описано латвийскими химиками в 1994 году [997], как результат побочного процесса при окислении производного 1, 4-дигидропиридина **41** (Z = $CONH_2$) в системе $NaNO_2$–AcOH: наряду с ожидаемым пиридином **1115** с выходом 29% был выделен продукт переамидирования **1116.** Позже было показано [998], что реакция легко протекает при кипячении соединений **41** (Z = $CONH_2$) в AcOH. Наличие 4-пиридильного заместителя в положениях 4 или 5 способствует протеканию реакции (выходы целевых продуктов **1117** составляют 70–85%), однако в случае R = 4-ClC_6H_4 даже после восьмичасового кипячения выход соответствующего тиазолопиридина не превышал 25%.

где Py = 4-пиридил; R = Py, 3-$NO_2C_6H_4$, 4-ClC_6H_4; R^1 = COOMe, $CONH_2$, Py, COOEt; R^2 = Me; Z = $CONH_2$.

Любопытные результаты были представлены в работе [999], посвященной изучению реакции сульфидного сжатия по Эшенмозеру некоторых тиолактамов. В частности, в ходе взаимодействия пиперидинтиона **1118a** с диэтилброммалонатом с высоким выходом получен винилог уретана **1119.** В то же время, нагревание полученного из тиона **1118b** продукта алкилирования – тиоимидата **1120** – неожиданно приводит к образованию производного тиазолопиридина **1121.** В случае этилового эфира 2-тиоксопиперидин-3-карбоновой кислоты **1118c** основным продуктом реакции является симметричный *мезо*-димер **1122.** При обработке 3,3-дизамещенных тиолактамов **1118d,e** диэтилброммалонатом экструзии серы также не наблюдалось – вместо этого были выделены конденсированные тиоизомюнхноны **1123.** Интересно, что реакция Эшенмозера с различными 2-тиоксопирролидинами протекает без осложнений. По мнению авторов, возможная причина нестандартного хода процесса в случае тионов **1118** связана с повышенной стабильностью эндоциклической двойной связи в шестичленном цикле, тогда как формирование экзоциклической кратной связи, и, следовательно, протекание сульфидного сжатия для пятичленных циклов выглядит более предпочтительным. Немаловажную роль играет и наличие заместителей в положении 3 молекулы тиолактама **1118**, которые способны к образованию с эндоциклической связью сопряженной системы, благоприятствуя таким образом аномальному образованию тиазолопиридинов.

1118a-e: R^3, R^2, N, H, S

а–в → **1119** (91%): COOEt, COOEt, N, H

а, б → **1120**: Ph, COOEt, COOEt, N, S; *г* → **1121** (66%): Ph, S, COOEt, N, O

а, б → **1122** (17%): COOEt, EtO_2C, O, S, N, S, N, O, CO_2Et, EtOOC

а, б → **1123** (49–83%): R^3, R^2, S, COOEt, N^+, O^-

где R = H; R^1 = COOEt; *а*) $R^2 = R^3$ = H; *б*) R^2 = Ph, R^3 = H; *в*) R^2 = COOEt, R^3 = = H; *г*) R^2 = Ph, R^3 = COOEt; е) $R^2 = R^3$ = Ph. (*а*) $BrCH(CO_2Et)_2$, CH_2Cl_2, комнатная температура, 18 ч; (*б*) $KHCO_3$, H_2O; (*в*) 60 °C, 1,5 ч; (*г*) 75 °C, 1,5 ч.

Взаимодействие пиридинтионов и -тиолатов с α-галогенкетонами в целом протекает неоднозначно: в зависимости от строения субстрата и алкилирующего агента образуются различные продукты. В большинстве случаев, пиридин-2-тиолаты и их 1,4-дигидропроизводные дают в данной реакции обычные сульфиды, как результат *S*-алкилирования; при наличии нитрильной группы в положении 3 пиридинового кольца дальнейшая циклизация осуществляется исключительно по Торпу с образованием тиено[2,3-*b*]пиридиновой системы (см. раздел 2.1). Тем не менее, в определенных условиях некоторые 2-(2-оксоалкилтио)пиридины или их аналоги все же удается превратить в производные тиазоло[3, 2-*а*]пиридина. Так, в работе [1000] показано, что трансформация карбонильной группы соединения **1124** под действием PCl_5 приводит к циклизации с образованием соли инденотиазолопиридиния **1125**.

1124 → (PCl_5, $MeNO_2$) → **1125**

В процессе гидролиза диэтилацеталя **1126** в кислой среде вместо соответствующего альдегида получен перхлорат тиазолохинолиния **1127** [1001]. Взаимодействие тиона **1105** с диэтилацеталем бромуксусного альдегида приводит к аналогичному результату [984].

1126 → (1) 6 N HCl, комнатная температура, 6 ч; 2) 35% $HClO_4$) → **1127** (R = Et, X = ClO_4, 60%)

1105 → ($BrCH_2CH(OEt)_2$) → **1127** (R = H, X = Br, 58%)

где $R^1 = R^2$ = H; $R^3 + R^4 = C_4H_4$.

Тетрагидропиридинтионы и -тиолаты обнаруживают намного большую склонность к вступлению в реакцию Ганча, которая приводит к конденсиро-

ванным тиазолам. Таким образом, тион **1107** (R = OMe, R^1 = H, R^2 = Ar = Ph) региоселективно взаимодействует с γ-хлорацетоуксусным эфиром **208** с образованием соединения **1128** [1002].

Ar, R^1, C(O)R, R^2, N, H, S, **1107** + Cl, COOEt, O, **208** $\xrightarrow[60\text{–}70\ °C,\ 0{,}5\ ч]{Et_3N,\ EtOH}$ Ph, COOMe, Ph, N, S, EtOOC, **1128** (46%)

где R = OMe; R^1 = H; R^2 = Ar = Ph.

Продукты, образующиеся в результате алкилирования тиолатов **37** α-галогенкетонами, представляют собой, судя по данным ^{1}H ЯМР спектроскопии, равновесную смесь линейных сульфидов **1129** и тиазолопиридинов **1130** в соотношении, близком к 1 : 1 [62, 461, 1003, 1004]. В то же время, данные РСА указывают на полное смещение равновесия в кристаллическом состоянии в сторону образования соединений **1130.** Обработка равновесной смеси сильным основанием (KOH, EtONa) вызывает протекание конкурентной циклизации по Торпу, приводящей к тиенопиридинам **38** [62, 1003b].

R, R^1, CN, O, N, H, S^-, BH^+, **37** $\xrightarrow[EtOH,\ t°]{HalCH_2C(O)Ar}$ R, R^1, CN, O, N, H, S, Ar(O)C, **1129** ⇄ R, R^1, CN, O, N, S, Ar, HO, **1130** $\xrightarrow[EtOH]{KOH\ или\ EtONa}$ R, NH_2, R^1, C(O)Ar, O, N, H, S, **38**

где R = Ar, Het; R^1 = H, COOEt; B–N-метилморфолин.

Разработан [992, 1005] многокомпонентный однореакторный метод, позволяющий региоселективно и с высокими выходами получать частично гидрированные производные тиазоло[3,2-*a*]пиридина **1131** из ациклических предшественников.

где R = Ph; R¹ = NH_2, NHMe; R² = Me, Ph.

Известен [1006] пример стереоселективного синтеза тиазолопиридинов, подобных соединениям **1130,** в условиях реакции Ганча. Так, алкилирование бетаина **1132** фенацилбромидом приводит к продукту циклизации **1133** – одному из двух возможных изомеров.

Взаимодействие тетрагидропиридин-2-тиолатов **1134** с ω-бромацетофенонами протекает необычным образом и приводит в результате расщепления пиридинового цикла в мягких условиях к образованию (*E*)-3-(гет)арил-2-(тиазол-2-ил)акрилонитрилов **1135.** Весьма вероятно, что интермедиатами в данном случае выступают неустойчивые производные тиазолопиридина [62, 994, 1007–1009].

где R = 2-MeC_6H_4; R¹ = 2-IC_6H_4, Ph, 2-тиенил; B – пиперидин. (*a*) $BrCH_2C(O)Ar$, ДМФА, 20 °C, 12 ч, или EtOH, 10% KOH (1 экв.), 10 мин.

Хорошо изучено взаимодействие пиридинтионов и их конденсированных аналогов с хлорангидридами α-бромкарбоновых кислот **1136.** Как правило, конечными продуктами являются тиазолидин-4-оны или тиоизомюнхноны, аннелированные с пиридиновым циклом. Так, изохинолинтионы **1137, 1138** при обработке хлорангидридом **1136а** (R = Ph) с хорошими выходами превращаются в производные тиазоло[3,2-*a*]пиридиний-3-оксида **1139, 1140** [779, 918]; пример подобного превращения также приведен в разделе 2.1.

1137 →(*a*) **1139** (R = Ph, 85%)

1138 →(*a*) **1140** (49–90%)

где R = Ph; R^1, R^2 = H, Cl. (*a*) BrCH(R)C(O)Cl (**1136а,** R = Ph), Et_3N, CH_2Cl_2, Ar, 20 °C, 45 мин.

Тетрагидроизохинолин-1-тион **1138** (R^1 = R^2 = MeO) взаимодействует с α-бромацетилхлоридом **1136b** (R = H) с образованием реакционоспособной циклической соли ацилиминия **1141,** восстановлением которой получен тиазолоизохинолин **1142** [1010].

1138 →(*a*) [**1141**] →(*б*) **1142**

где R^1, R^2 = MeO. (*a*) 1,2 экв. $BrCH_2C(O)Cl$ (**1136b**), MeCN, комнатная температура, 1 ч; (*б*) $NaBH_4$, MeOH, 0 °C; комнатная температура, 1 ч, 73%.

2-Тиоксопиперидины **1118,** в зависимости от заместителей в положении 3, под действием хлорида **1136b** образуют различные продукты. Постулируется, что указанная реакция незамещенного или 3-монозамещенных тионов протекает через образование изомерных интермедиатов – *N*-ацилиминиевого иона, либо прекурсора тиокарбонильного илида, которые теряют α-протон и вместо тиоизомюнхнона образуют циклические *S*,*N*-кетенацетали **1143** [1011]. В случае 3,3-дизамещенных аналогов подобное депротонирование становится невозможным. В таких же условиях из тиона **1118f** генерируется мезоионный диполь, который легко вступает в реакции циклоприсоединения с таким диполярофилом, как *N*-фенилмалеинимид **32,** с образованием соответствующего аддукта

1144 [1012]. Аналогичным образом, в результате внутримолекулярного диполярного *эндо*-циклоприсоединения были получены [*i,j*]-конденсированные хинолизины **1145** [1012]. В то же время, тиолактамы **1118g,h** (R^1 = H, Me; R^2 – β-(индол-1-ил)этил) не удалось превратить в соответствующие циклоаддукты; вместо этого с высокими выходами получены индолы **1146**, по-видимому, вследствие атаки π-связью индольного фрагмента нуклеофильного центра в положении 2*N*-ацилиминиевого иона. По типу π-циклизации протекает и реакция тиона **1118i** с хлоридом **1136b**, причем конечный тетрациклический продукт **1147** образуется практически количественно [1012, 1013].

1118

a: R^2 = H; или; $-H^+$

1143a-d (78–85%)

б: **1118f**; *в*

1144 (70%)

б: R^1 = (*Z*)-$(CH_2)_nCH_2CH{=}CHR^3$, R^2 = Me, Et

1145 (70–88%), *n* = 1 или 2

1118g,h —*б*→

1146 (85–89%)

1118i —$BrCH_2C(O)Cl$ (**1136b**), Et_3N→

1147 (95%)

где **1118: f**) $R^1 = R^2$ = Me; **g**) R^1 = H; R^2 = β-(индол-1-ил)этилl; **h**) R^1 = Me; R^2 = β-(индол-1-ил)этил; **i**) R^1 = H; R^2 = β-(3, 4-диметоксифенил)этил; **1143: a**) R^1 = H; $(CH_2)_nCH_2CH{=}CH_2$, **b**) $n = 1$; **c**) $n = 2$; **d**) (*E*)-$(CH_2)_2CH_2CH{=}CHCH_2TMS$; **1145:** R^2 = Me, R^3 = H или R^2 = Et, R^3 = Ph; **1146:** R^4 = H, Me. (*а*) **1136b**, $MeO(CH_2)_2OMe$, 25 °C, 10 мин.; Et_3N, 130–140 °C, 30 мин – 1 ч; (*б*) **1136b,** ксилол, N_2, 25 °C; Et_3N, кипяч.; (*в*) **32,** кипяч., 2,5 ч.

Взаимодействие 1-тиоксо-β-карболина **1148** с хлоридами **1136c,d** первоначально протекает, как и в случае тиолактама **1118f,** через образование соответствующего тиоизомюнхнонового интермедиата, который далее вступает в реакцию внутримолекулярного диполярного циклоприсоединения, образуя эписульфидные аддукты **1149** – формально производные тиазоло[3,2-*a*]пиридина. Десульфирование этих аддуктов является новым удобным методом получения соединений со скелетом алкалоидов иохимбанового ряда; в частности, таким образом был получен (±)-аллоиохимбан (**1150**) [1014, 1015].

1148

1136c: $n = 1$
1136d: $n = 2$

а, б

в, г

1149a: $n = 1$, 62%
1149b: $n = 2$, 75%

1150

где (*а*) PhMe, 20 °C, 15 мин., 100 °C, 1 ч; (*б*) Et_3N, 100 °C, 1 ч; (*в*) $n = 2$; Ni Ренея, EtOH; (*г*) $LiAlH_4$.

Как показано в работе [1010], реакция *N*-замещенного тиоацетамида **1151** с бромуксусной кислотой приводит, посредством формирования тио-*N*-ацилиминиевого иона и последующей π-циклизации, к тиазолоизохинолину **1152.** Последний является промежуточным продуктом синтеза алкалоида сальсолидина и ранее был получен взаимодействием тиоацетамида **1151** с хлорангидридом **1136b** [1013]. Выход в обоих случаях составляет 98%.

OMe, OMe, Me, N, H, S — 1151

$\xrightarrow{a}$ [OMe, OMe, Me, Br⁻, S, N⁺, O] $\xrightarrow{-HBr}$

BrCH$_2$C(O)Cl (**1136b**), Et$_3$N

MeO, MeO, N, O, Me, S — **1152** (98%)

где (*a*) BrCH$_2$COOH, AcOH, AcONa, кипяч., 7 ч.

Описаны реакции производных пиридин-2(1*H*)-тиона **1105** с диэлектрофильными 1,2-дихлоридами. Например, в результате взаимодействия тиона **1105** с 3,4-дихлормалеинимидами **1153** выделены азолиевые соли **1154** [1016]. Подобным образом, исходя из пиразина **1155** и нафтохинона **1156,** синтезированы конденсированные перхлораты тиазолопиридиния **1157** и **1158,** представляющие интерес для получения цианиновых красителей [1017, 1018].

1105 + **1153** $\xrightarrow{R = CN}$ **1154**

1005 + **1155** $\xrightarrow[R = H]{AcOH,\ HClO_4,\ t°}$ **1157** (60–85%)

1005 + **1156** $\xrightarrow[R = H]{AcOH,\ HClO_4,\ t°}$ **1158** (40–86%)

Реакция 3,4-дигидрогидропиридин-2(1Н)-тионов **42** с малеиновым ангидридом **567** с высокими выходами приводит к 2, 3-дигидро-7Н-тиазоло[3,2-*a*]пиридинам **1159** [1019].

где R = Ar; R^1 = Ac, COOEt; R^2 = Me или $R_1 + R_2 = C(O)CH_2CMe_2CH_2$.

Циклоконденсация амидов или нитрилов 2-алкил-2-(пирид-2-ил)тиоуксусных кислот **1160** является удобным методом синтеза гидроксидов ангидро-2-алкил-3-иминотиазоло[3,2-*a*]пиридиния **1161**: реакция протекает в мягких условиях и с количественными выходами [1020].

где TFAA = $(CF_3C(O))_2O$; R = $C(O)NH_2$, CN; R^1 = $CH_2C_6H_{11}$, $(CH_2)_3Ph$, Bu^i, CH_2Bu^t, CH_2Ad.

Согласно данным, приведенным в работах [1021, 1022], реакции 3-циано-2-пиридинсульфенилхлоридов с различными алкенами приводят к получению солей тиазолопиридиния. Так, сульфенилхлорид **1162** легко взаимодействует с норборненом **1163** в присутствии перхлората лития, образуя с хорошим выходом продукт *экзо-цис*-циклоприсоединения **1164**.

Из числа прочих методов построения тиазоло[3,2-*a*]пиридиновой системы по типу А также следует упомянуть взаимодействие пиридинтионов с функционально замещенными оксиранами [779, 918, 1023] (см. также раздел 2.1). В качестве примера можно привести получение мезоионных бетаинов **1140** из изохинолинтиона **1138** [918].

где R = 4-ClC_6H_4, 2-ClC_6H_4; R^1 = H; R^2 = Cl.

Стратегия Б предполагает образование связи C(2)–C(3) на ключевом этапе формирования тиазольного цикла. Такой подход применяется на практике достаточно редко, в литературе описано лишь несколько примеров превращений подобного рода. В частности, показано [1024–1027], что S-алкилирование 1-бензоилпиридин-2(1*H*)-онов **1165** производными хлоруксусной кислоты сопровождается циклизацией с образованием тиазолопиридинов **1166.**

$ClCH_2R^1$, 2 экв. K_2CO_3; EtOH, кипяч. 2 ч

1165 → **1166** (56–75%)

где R = CN, $PhSO_2$, SCN; R^1 = COOEt, CN; Ar = Ph, 4-ClC_6H_4.

Восстановительная перегруппировка тиазето[3,2-*a*]пиридина **1167** в тиазоло[3,2-*a*]пиридин **1168** и аналогичные реакции, которые рассмотрены в работе [1028], также формально относится к типу Б.

H_2, Pd/C, EtOH

1167 → **1168**

где R-Et, Bn; R^1-Me, Et.

Известен метод получения солей тиазолопиридиния, в основе которого лежит одновременное образование C(2)–C(3) и S(1)–C(8a)-связей. Так, однореакторное взаимодействие солей *N*-фенацилпиридиния **1169,** содержащих в α-положении пиридинового кольца легко уходящую группу, с сероуглеродом или роданидом калия приводит к интересным мезоионным продуктам **1170** и тиоцианатам **1171** [1029, 1030].

CS_2, Et_3N, MeCN, комнатная температура, 12 ч; –HX

KSCN, MeOH, кипяч. 5 ч, X = Cl, Y = Br

1169 → **1170** (22–93%); **1171**

где Ar = 4-$NO_2C_6H_4$, 55% X = Cl, SMe; Y = Cl, Br, I; Ar = 4-BrC_6H_4, 4-$NO_2C_6H_4$, 4-ClC_6H_4.

Альтернативный способ В предусматривает одновременное формирование связей S(1)–C(8a) и C(3)–N(4). Весьма удобными реагентами для реализации такого подхода являются различные циклические азометины или их синтетические эквиваленты. Предложены [1031] два метода синтеза соединения **1142,** которые заключаются в циклоконденсации дигидроизохинолина **1172** или азинов **1173** с тиогликолевой кислотой.

$HSCH_2COOH$, PhH, кипяч. $TsOH$, $(NH_4)_2CO_3$, молекулярные сита

$HSCH_2COOH$, PhH, кипяч., 10–12 ч, TsOH

1172 **1173** **1142**

где R = H; $R^1 = R^2$ = OMe; X = O, NR^3; R^3 = Bn, Ph, 4-MeC_6H_4, 4-$NH_2SO_2C_6H_4$.

Позже взаимодействие дигидроизохинолинов **1172** с производными тиогликолевой кислоты было изучено более подробно [1010]. Отмечено, что реакция с тиомолочной кислотой в целом не является диастереоселективной (избыток одного из стереоизомеров структуры **1174** не превышает 8%), тогда как в случае метилтиолактата диастеромерный избыток может достигать 85%.

1172 $HSCH(R^3)COOR^4$; PhMe или ксилол, Ar, кипяч., 5–9 ч → **1174** (57–87%)

где R, R^3, R^4 = H, Me; $R^1 = R^2$ = H или MeO.

Весьма привлекательными для построения тиазоло[3,2-*a*]пиридиновых систем выглядят реакции циклоприсоединения тииранов **1175** к циклическим азометинам. Так, взаимодействие этиленсульфида с изохинолинами **1172** протекает в отсутствие катализатора и приводит к конденсированным тиазолидинам **1176;** выходы последних закономерно снижаются при увеличении объема заместителя в положении 1 молекулы субстрата [1010].

1172 + 1175 → (PhH, кипяч., 30 ч) 1176 (20–86%)

где R = H; R^1 = H, Me, Ar; R^2 = H, MeO.

В результате реакции бициклических азометинов **1177** с тииранами **1175** образуются трициклические продукты **1178**, представляющие собой смеси двух диастереомеров, либо стереоизомеры в чистом виде [1032]. Предложен альтернативный метод синтеза соединений **1178**, основанный на использовании азометиновых прекурсоров – циклических δ-аминоацеталей **1179**. Представляется интересным тот факт, что циклоконденсация гексагидробензо[*f*]хинолина **1180** с тииранами протекает с высокой степенью диастереоселективности, однако выходы целевых 17-тиа-14-азаэстра-1,3,5(10)-триенов **1181** обычно невысоки [1033].

1177 → (*а*, 46–52%) 1178 ← (*б*, *в*, 30–35%) 1179

1180 → (*а*) 1181 (12–43%)

где R = H, Me; *n* = 1, 2. (*а*) **1175**, PhH-абс. EtOH, 100 °C, >10 ч, запаянная трубка; (*б*) PhH, кипяч., 3 ч; (*в*) HCl–H_2O (1 : 3), *t*°, 30 мин.

Известно несколько методов построения тиазоло[3,2-*a*]пиридинового каркаса, позволяющих в рамках одной синтетической операции формировать сразу оба цикла, пиридиновый и тиазольный. В частности, в 1977 году был описан интересный подход к синтезу соединений **1028**, основывающийся на циклоконденсации непредельных нитрилов **223** с этилтиогликолятом в основной среде [955]. Позже метод был распространен [956b] и на производные малононитрила – активные олефины **221**, а также модифицирован введением в синтез тиогликолевой кислоты вместо ее эфира [1034–1036]. Еще более простым в препаративном отношении представляется многокомпонентный вариант данного процесса, предполагающий использование (гетеро)ароматических альдегидов и малононитрила **134a** вместо продуктов их взаимодействия, электрофильных алкенов **221** [1036]. Предполагаемый механизм реакции включает ряд последовательных реакций конденсации с первоначальным образованием производных тиазола [1025].

где R = CN, COOMe, COOEt; R^1 = Ar, Het. (*а*) R^2 = Et; Et_3N, EtOH или MeOH, кипяч., 15–70%; (*б*) R^2 = H; пиридин, кипяч., 3 ч, 82–88%; (*в*) EtOH, пиперидин, кипяч., 3 ч, 68–88%.

Удобными предшественниками для однореакторного получения тиазолопиридинов являются различные производные цистеамина **1182.** Бициклическое соединение **1183** выделено в качестве основного продукта каскадной реакции цистеина (**1182**, R = CO_2H) и аддукта Михаэля **1184** [1037, 1038].

где R = COOH; Ar = 3-$NO_2C_6H_4$.

Близкое превращение описано в работе [1039]: енаминоэфир **1185** и кетоэфиры **1186** последовательно вступают в реакции сопряженного присоединения и циклизации, с образованием соединений **1187.**

где R = Me; R^1 = $HS(CH_2)_2$; R^2 = Me, Et; Ar = 3-ClC_6H_4.

Несомненный интерес представляют методы синтеза пергидротиазолопиридинов, основанные на взаимодействии производных *D*-пентоз и цистеамина. Так, 5-тозилокси-*D*-арабинофураноза **1188** вступает в реакцию с гидрохлоридом амина **1182** (R = H) с образованием анти-ВИЧ-активного тиоаналога алкалоида кастаноспермина в виде смеси 8а-эпимеров **1000a,b;** последние могут быть получены, но с меньшим выходом, исходя из *D*-арабино-

зы **1189** в две стадии [937]. 5-Бром-5-дезокси-α/β-*D*-ксилофураноза **1190** под действием цистеамина превращается в бициклический азауглевод, являющийся смесью α- и β-аномеров **1191a,b** [1040].

1188 — а → **1000a,b**

1189 — б, в → **1000a,b**

1190 + **1182** (R = H) — H_2O → **1191a** + **1191b**

где (*а*) **1182.** HCl (R = H), K_2CO_3, Na_2SO_4, CH_2Cl_2, 22 °C, 16 ч, 60%; (*б*) **1182.** HCl (R = H), Py, Ar, 22 °C, 20 ч; (*в*) PPh_3, CCl_4, Et_3N, ДМФА, 22 °C, 120 ч, 41,6%.

В работе [934] описана стереоселективная трансформация оксазолидин-5-она **1192a** в конденсированный лактам **1193.** Последний в четыре стадии превращен в биологически активный пептидоимитатор **998.**

1192a — а–в → **1193** → **998**

где (*а*) *D*-Cys · HCl, EtOH, H_2O, pH 7, комнатная температура; (*б*) сухой ДМФА, Ar, 42 °C, 24 ч; (*в*) CH_2N_2, MeOH, Et_2O, 35%.

Этот же подход ранее использован другой исследовательской группой для получения соединений с возможным антибактериальным действием [935]. Так, взаимодействие оксазолидина **1192b** с метиловым эфиром *L*-цис-

теина приводит, вследствие циклизации предполагаемого тиазолидинового интермедиата, к бициклическому δ-лактаму **1194**; в случае эфира *D*-цистеина образуется смесь эпимеров **1195a** и **1195b**.

1192b

Py, комнатная температура, 3 дня

Py, комнатная температура, 60 ч

1194

1195a **1195b**

(**a** : **b** = 5 : 1, 78%)

Производное бензотиазоло[3,2-*b*]изохинолина **1196** удалось получить в результате циклоконденсации гомофталевого ангидрида **1080** с *о*-аминотиофенолом **1197** [1041].

1080 (R = H) **1197**

1) AcOH, кипяч., 4 ч

2) Ac_2O, кипяч., 30 мин

1196 (R^1 = H, 79%)

При рассмотрении реакционной способности тиазоло[3,2-*a*]пиридинов все химические трансформации целесообразно разделить на две группы: превра-

щения, связанные со свойствами заместителей и не затрагивающие гетероциклический скелет, реакции аннелирования и преобразования каркаса молекулы.

Данные, относящиеся к первой группе свойств, немногочисленны. Показано [756], что система тиазоло[3,2-*a*]пиридиния достаточно устойчива к действию электрофильных агентов: нитрование гексафторофосфата **1079** (R = H) протекает исключительно в положение 7, т.е. по аннелированному бензольному кольцу.

PF_6^- R

1) HNO_3, H_2SO_4; 2) HPF_6, 20 °C → **1079** (R = NO_2)

1079 (R = H)

Перхлорат тиазоло[3,2-*a*]хинолиния **1198** получен с высоким выходом из 1,2-дигидропроизводного **1127** в результате последовательно проведенных операций гидролиза и дегидратации [1001].

X^- RO → ClO_4^-

1127 (R = Et, X = ClO_4) **1198**

где (*а*) 6 N HCl, кипяч., 18 ч; (*б*) конц. H_2SO_4, $HClO_4$, 84%.

Тиазолопиридин **1143a**, будучи енамидом, вступает в реакции конденсации по активному положению 8. Так, взаимодействие с ацилхлоридами приводит к образованию винилогов амидов **1143e,f** с выходами 55–64%; соединение **1143g** получено при обработке 2-тиоксопиперидина **1118a** 2 экв. бромацетилхлорида **1136b** и последующем нагревании с триэтиламином. Аналогичным образом, генерированный *in situ* из тиолактама **1118a** енамид **1143a** может реагировать с альдегидами: в частности, таким способом синтезировано его 8-стирилпроизводное **1143h** [1011].

1143a —*a*→ **1143e-g**

1118a —*б, в*→ **1143e-g**

1118a: 1) $BrCH_2C(O)Cl$ (**1136b**); 2) Et_3N → [**1143a**] —$PhCH_2CHO$, *t*°→ **1143h** (77%)

где **e**) R = EtC(O), 64%; **f**) R = PhC(O), 55%; **g**) R = $BrCH_2C(O)$, 60%. (*а*) $R^1C(O)Cl$ (R^1 = Et, Ph), 120–140 °C, 1 ч; (*б*) 2 экв. **1136b**, $MeO(CH_2)_2OMe$, 25 °C; (*в*) Et_3N, 140 °C, 1 ч.

Помимо указанных превращений, следует отметить различные трансформации заместителей, приводящие к образованию антибактериальных препаратов **994** и **995** [897, 899, 900, 902, 904, 907–913, 915, 917].

Более интересными представляются реакции второго типа, среди которых особо следует выделить методы, ведущие к изменению исходного тиазоло[3,2-*a*]пиридинового скелета. В результате подобных преобразований происходит разрушение тиазольного или пиридинового фрагментов, иногда могут быть выделены продукты, не содержащие серу. Так, бициклический продукт **1183** под действием активированного оксида марганца (IV) подвергается окислительному декарбоксилированию с образованием неустойчивого интермедиата **1199**, который гидролизуется с образованием производного 1,4-дигидропиридина **1200** [1038].

1183 → (MnO_2) → [**1199**] → **1200**

где R = COOH; Ar = $3\text{-}NO_2C_6H_4$.

Окисление циклоаддуктов **1145** приводит к соответствующим промежуточным сульфоксидам, термолиз которых приводит к потере серусодержащего фрагмента и образованию конденсированных пиридонов **1201**. Аналогично в результате восстановительного расщепления аддукты **1145** превращаются в лактамы **1202** с высокими выходами [1012].

1145 → (*а, б*) → **1201** (52–53%)

1145 → (*в*) → **1202** (73–84%)

где R = Me; R^1 = H; *n* = 1, 2. (*а*) MCPBA, CH_2Cl_2, 25 °C, 2–12 ч; (*б*) PhMe, 200 °C, 5–6,5 ч; (*в*) $Mo(CO)_6$, AcOH, N_2, кипяч., 10–16 ч.

Никель Ренея оказался удобным катализатором восстановительного расщепления тиазолидинового цикла в конденсированных системах **1147** и **1152** [1013]. Аналогичный подход был использован для получения изохинолинового алкалоида (±)-сальсолидина **1203** [1042].

MeO, MeO, Me, N, S, O, **1147** —*а–в*→ MeO, MeO, NH, Me, **1203**

где (*а*) 30% H_2O_2; (*б*) Ni Ренея, EtOH, кипяч.; (*в*) NaOH, EtOH, кипяч.

Конденсированные с пиридиновым ядром тиоизомюнхноны **806, 1139, 1140** легко вступают в реакции циклоприсоединения с такими диполярофилами, как алкилпропиолаты [789, 918]. Однако, конечными продуктами являются не соответствующие циклоаддукты, а образующиеся в результате отщепления серы биологически активные [*а*]-аннелированные хинолизины. Например, взаимодействие метилпропиолата с мезоионным соединением **806b** приводит к 10-метоксикарбонилтиено[2,3-*а*] хинолизину **849** (выход 90%) с незначительной примесью 9-изомера (1%) [789].

S, $^+$N, S, $^-$O, Ph, **806b** + COOMe —PhMe, Ar; кипяч., 8 ч→

→ COOR, S, N, Ph, O

849 (R = Me, 90%)

В то же время, в ходе реакции конденсированных тиоизомюнхнонов **806, 1139** и **1140** с акрилонитрилом или нитроэтиленом удалось выделить эписульфидные интермедиаты, которые легко десульфируются при обработке MeONa в кипящем метаноле. Примером подобного превращения может служить получение бензо[*а*]хинолизина **1204** из гидроксида ангидро-3-гидрокситиазоло[2,3-*а*]изохинолиния **1140** (R = Ph, $R^{1,2}$ = H) [918].

где R = Ph; $R^{1,2}$ = H. (*а*) H_2C=CHCN, PhMe, кипяч., 12 ч; (*б*) MeONa, MeOH, кипяч., 2 ч.

Под действием гидразина или первичных аминов тиазолоизохинолины **1205** подвергаются трансформации, близкой к перегруппировке Димрота – нуклеофильному раскрытию изохинолинового ядра и последующей циклизации γ-цианоамидного интермедиата, с образованием 3-амино-4-гетарил-1(2*H*)-изохинолонов **1206** **[1043]**.

где R = H, R^1 = Me, или R + R^1 = C_4H_4; R^2 = NH_2, Bn, $(CH_2)_3OH$. (*а*) R_2NH_2, ДМФА, K_2CO_3, кипяч., 2 ч, 76–85%.

Фотосенсибилизируемая реакция окисления аннелированных изохинолинов **1196** синглетным кислородом в ацетонитриле приводит к раскрытию пиридинового цикла и выделению только бензотиазолов **1207**, тогда как в метаноле была получена смесь последних с продуктами сольволиза **1208** [1044]. Исследовано фотоиндуцируемое [2+2]-циклоприсоединение электронодефицитных алкенов к соединению **1196** (R = H); реакция носит низкостереоселективный характер и приводит к смесям стереоизомерных производных бензотиазоло[3,2-*b*]циклобута[*c*]изохинолина **1209** [1041].

где R = H, MeO, Me, Cl; R^1 = CN, COOMe; R^2 = H, COOMe. TPP = тетрафенилпорфин; MB = methylene Blue.

Описаны [1000] реакции аннелирования перхлората инденотиазолопиридиния **1125,** которые приводят к производным тиациклазина. Соединение **1125** конденсируется с ДМФА с образованием продукта, представляющего, по данным ^1H ЯМР, смесь исходного перхлората и соли Вильсмейера **1210** в соотношении 6 : 4, последняя может быть выделена с низким выходом в индивидуальном виде. В результате дальнейшей обработки полученной смеси выделен 4-тиа-10*b*-азаиндено[2,1,7-*l,m,a*]флуорен **1211a.** Циклоконденсация перхлората **1125** с Ac_2O приводит к образованию 9,10-дизамещенного производного родительской системы **1211b.**

где **a**) R = R^1 = H, 29%; **b**) R = Me, R^1 = Ac, 29%.

Аналоги циклазинов **1212** образуются при обработке солей тиазолопиридиния **1106** реагентом Вильсмейера-Хаака [191, 232]. Полученные альдегиды использованы в синтезе полиметиновых красителей.

где R = H, CN; R^1 = H, Ph; R^2 = H; R^3 = Me; R^4 = H, Ph; R^5 = CHO, Ph.

Тиазоло[3,2-*a*]пиридины, содержащие фрагмент енаминонитрила, вступают в разнообразные реакции аннелирования с участием нитрильной и аминогрупп [961, 1045]. Так, соединения **1029** оказались удобными исходными реагентами для синтеза тиазолонафтиридинов **1213**, конденсированных пиримидинов **1214, 1215** и тетрациклической структуры **1216** [961].

где **1213:** Ar^1 = 4-BrC_6H_4, 4-ClC_6H_4, 4-FC_6H_4, Ar^2 = 4-MeC_6H_4, 4-FC_6H_4, **1214:** Ar^1 = 4-FC_6H_4; Ar^2 = 4-BrC_6H_4, 4-ClC_6H_4, 4-MeC_6H_4, **1215:** Ar^1 = 4-FC_6H_4; Ar^2 = 4-BrC_6H_4; **1216:** Ar^1 = 4-FC_6H_4; Ar^2 = 4-MeC_6H_4, (*а*) $H_2C(CN)_2$ (**134а**), пиперидин, EtOH, кипяч., 30 мин.; (*б*) HCO_2H, кипяч., 8 ч; (*в*) **134а,** пиперидин, EtOH, кипяч., 3 ч; (*г*) $HC(O)NH_2$, кипяч., 4 ч.

Продукт окисления соединения **1146** (R = H) периодатом натрия в условиях перегруппировки Пуммерера подвергается циклизации с образованием поликонденсированного эписульфида **1217** [1014].

1) $NaIO_4$

2) Ac_2O, H^+

1146 (R = H) **1217** (65%)

Соли 5,10-этанотиазоло[3,2-*b*]изохинолиния **1218**, обладающие нейропротекторными свойствами, получены [923–925] в результате взаимодействия электронодонорных алкенов с перхлоратом **1008** по типу реакции циклоприсоединения.

а, б

ClO_4^- Cl^-

1008 **1218**

где R = H, OH, MeO; R^1 = EtO, 3-фурил, Ph; R^2 = Me, H. (*а*) $(R^1)_2C{=}C(R^2)_2$, MeCN или $MeNO_2$, кипяч.; (*б*) Dowex® 1X2-200 (Cl^-)

1.5.2. ТИАЗОЛО[4,5-*b*]ПИРИДИНЫ

Среди замещенных тиазоло[4,5-*b*]пиридинов и их конденсированных аналогов обнаружены бактерициды [1046, 1047], фунгициды [1047], противоязвенные препараты [1048], активные аналоги гербицида беназолина [1049], инсектициды [1050, 1051], пестициды и антигельминтные средства [1051], ингибиторы фосфодиэстеразы аденозин-3′,5′-циклофосфата [1052, 1053], а также ингибиторы циклооксигеназы и липоксигеназы [1054]. Большинство известных методов получения [4,5-*b*]-конденсированных тиазолопиридинов предусматривает аннелирование пиридинового кольца к тиазольному; удобными синтонами для реализации подобного подхода являются различные производные 4-аминотиазола. Так, 2-фенил-4-аминотиазол **1219** вступает в реакцию циклоконденсации с кетендитиоацеталем **1030**, образуя с хорошим выходом бициклический продукт **1220** [1055].

Et_3N, EtOH

1030 **1219** **1220** (75%)

Протекающая в основной среде внутримолекулярная циклизация соли сульфония **1221** приводит к конденсированному тиазолу **1222** [1056].

1221 — EtONa, EtOH → **1222**

Производное новой гетероциклической системы – 4-тиа-1,6,6*b*-триазадициклопента[*a,c*]фенантрена **1223** получено в результате взаимодействия бетаина **1224** с 1-метилпирролом **1225** по типу реакции 1,4-диполярного циклоприсоединения [1057, 1058].

1224 + **1225** —*a*→ **1223** (40%)

где (*а*) ДМСО или AcOH, 80–82 °C, 8 ч; комнатная температура, 7 дней.

Алкилирование солей N-цианоизотиурония **1226a–c** 3-бром-2-фенил-1,1-дицианопропеном **376** приводит к образованию функционально замещенных тиазолов **1227a-c,** которые в более жестких условиях циклизуются в производные тиазоло[4,5-*b*]пиридина **1228.** В случае натриевой соли *N*-цианодитиоуретана (**1226d,** R = SMe) промежуточный тиазол выделен не был, в качестве конечного продукта получен соответствующий пиридин **1228d** [565]. В результате аналогичной каскадной гетероциклизации удалось получить тиазолоизохинолин **1229,** хотя и с небольшим выходом [455].

1226a-d + **376** —AcOH, Pip / EtOH, 50 °C→ **1227a-d** —EtOH, Pip / кипяч.→ **1228a-d** (59–74,5%)

1226a-d + **376** —AcOH, Pip, EtOH, *t*° (R = SMe)→ **1228a-d**

1226a + 390 → (Bu^{t}OK, ДМФА) → 1229 (12%)

где R = **a**) PhNH, **b**) EtNH, **c**) CH_2=$CHCH_2NH$ or **d**) MeS; Ar = Ph.

Подобно рассмотренному выше примеру, конденсированные пиридины **1228** могут быть получены с высокими выходами из ациклических предшественников – бромида **376** и производных *N*-нитрогуанидина **1230** в условиях каскадной гетероциклизации [1059].

1230 + 376 → (1) KOH, ДМФА-H_2O; 2) Et_3N, 1 ч, 60 °C) → 1228d-f

где R = SMe, SEt; Ar = Ph, 4-ClC_6H_4. **1249 d**) R = MeS, Ar = Ph, 83,9%; **e**) R = = EtS, Ar = Ph, 96,4%; **f**) R = MeS, Ar = 4-ClC_6H_4, 87%.

Удобными реагентами в синтезе тиазоло[4,5-*b*]пиридинов зарекомендовали себя 4-амино-3-фенил-Δ^4-тиазолины **1231.** Так, 4-амино-2-тиоксо-3-фенил-5-циано-Δ^4-тиазолин (**1231a**) взаимодействует с малононитрилом **134a** или его бензилиденпроизводным **221** с образованием соединений **1232** [1047, 1060].

1231a (R = CN) → ($H_2C(CN)_2$(**134a**) или PhCH=$C(CN)_2$(**221**)) → 1232

где R = CN; R^1 = NH_2, Ph

Аналогичным образом тиазолины **1231b** (R = $C(NH_2)C(CN)_2$) и **1231c** (R = Ac) введены в реакцию с акрилонитрилом, что привело к образованию тиазолопиридинов **1233** [1061].

1231b,c → (H_2C=CHCN, Py, H_2O; кипяч., 3 ч) → 1233a,b

где R = **a**) $C(NH_2)C(CN)_2$; **b**) Ac; R^1 = **a**) $CH(CN)_2$, 78%; **b**) Me, 69%.

Установлено [1062], что тиазолин **1234** вступает в промотируемую тетрахлоридом олова гетероциклизацию с ацетоуксусным эфиром **198,** образуя бициклический продукт **1235.**

где Ar = 4-$MeOC_6H_4$.

Внутримолекулярная циклоконденсация производных 4-имино-Δ^2-тиазолина **1236** приводит, в зависимости от строения заместителя в положении 5, к конденсированным пиридинам **1237** или 5-оксо-4*H*-тиазоло[4,5-*b*]пиридинам **1238** [1063]. Изучены реакции диазотирования и азосочетания некоторых из полученных соединений.

где R_2N = 4-морфолинил, NH_2, пирролидинил, пиперидинил.

Исходя из 4-иминотиазолидин-2-она (**1239**), синтезирован ряд производных тиазолопиридина [1064, 1065]. В результате взаимодействия β-кетоэфира **1240** с тиазолидином **1239** выделены продукты циклоконденсации **1241** (R = ArN_2), которые также образуются при обработке 6-незамещенного аналога (**1241,** R = H) хлоридами арилдиазония. Некоторые из полученных таким образом соединений проявили слабое противомикробное действие [1065].

где R = R^1N_2; R^1 = Ph, Ar, Het.

Помимо 4-аминотиазолов и родственных соединений, для построения тиазоло[4,5-*b*]пиридиновой системы успешно применяются замещенные тиазолин-4-оны [1066] и тиазолидин-4-оны. Так, высокотемпературный аммонолиз аддуктов Михаэля **1242** [1067] или сплавление спиросочлененных азолов **1243** с 4-арилиден-3-метил-2-пиразолин-5-онами **1244** в присутствии ацетата аммония как источника атома азота для пиридинового цикла [1068] являются удобными и доступными методами получения спирогетероциклических систем **1245, 1246.**

где R^1 = H, Ph; Ar = Ph, 4-ClC_6H_4, 4-$MeOC_6H_4$, 4-$NO_2C_6H_4$; Ar^1 = Ph, 4-ClC_6H_4, 4-$NO_2C_6H_4$; n = 1, 2.

Из 5-арилиденроданинов **1247**, метиленактивных нитрилов **134a** или **134b** и ацетата аммония получены частично гидрированные тиазолопириди-

ны **1248** и **1249.** Инсектицидная активность ряда полученных соединений сравнима с таковой для препарата "Propoxure" [1050].

1247 + **134a** (X = CN), **134b** (X = COOEt) —(*а*, *б*)→ **1248** (46–90%), **1249** (44–95%)

где R = Ph, 2-MeC_6H_4, 4-$MeOC_6H_4$, 4-MeC_6H_4, Bn; Ar = Ph, 4-ClC_6H_4, 4-$MeOC_6H_4$, 3-$NO_2C_6H_4$, 4-FC_6H_4, 3,4-$(MeO)_2C_6H_3$, 4-$(Me_2N)C_6H_4$, 2-ClC_6H_4. (*а*) 8 экв. $AcONH_4$, сплавление, 2 ч; (*б*) диоксан, кипяч., 6 ч.

Менее изучен альтернативный подход, предполагающий аннелирование тиазольного кольца к пиридиновому. 3-(Диизопропилдитиокарбамато)-2-(ациламино)пиридины **1250** могут быть переведены в 2-замещенные тиазоло[4,5-*b*]пиридины **1251** кипячением в разбавленной соляной кислоте [1069a, 1070]. Модификация данного метода заключается в обработке дитиокарбамата **1252** карбоновыми кислотами в присутствии $POCl_3$ [1069b].

1250 —(водная HCl, кипяч.)→ **1251**

1252 —(RCOOH, $POCl_3$, кипяч., 4 ч, 58–70%)→ **1251**

где R = Alk, Ar.

Производные тиазоло[4,5-*b*][1, 6]нафтиридина **1253** (X=S) выделены в результате взаимодействия 2-амино-3-бромнафтиридинов **1254** с этилксантогенатом калия [1053, 1071]. Полученные соединения в две стадии превращены в 2-оксопроизводные (**1253**, X=O), которые проявили в 2–9 раз более сильное ингибирующее действие относительно ц-АМФ-фосфодиэстеразы III, чем известный нафтиридиновый препарат "медоринон" и его аналоги.

1253 (X = O, 57–75%)

1254

1253 (X = S, 85–98%)

где R = Me, Ph, Et, Pr, Bu^i, 4-HOC_6H_4. (*а*) $EtOCS_2K$, NMP, 165–170 °C, 7 ч; (*б*) MeI, ДМФА, K_2CO_3, комнатная температура; (*в*) MeONa, ДМФА, комнатная температура, 7 ч.

По данным, приведенным в работе [1028], функционально замещенный пиридин **1255** под действием первичных аминов циклизуется с образованием конденсированных пиридин-2(1*H*)-онов **1256.**

RNH_2

1255 **1256** (74–75%)

Получение производных 4,5,6,7-тетрагидротиазоло[4,5-*b*]пиридина рассмотрено в работе [1072]. Так, α-бромлактам **1257** в условиях реакции Ганча образует с низкими выходами конденсированные тиазолы **1258**; позже этот же подход был описан другими авторами [1073].

$RC(S)NH_2$, EtOH, кипяч.

1257 **1258a,b**

где **a**) R = Pr^i, 18%; **b**) 4-$MeOC_6H_4$, 23%.

Функционально замещенные тиазолопиридины **1259** могут быть синтезированы обработкой соединения **1260** тиоамидами при нагревании [1046].

$R^1C(S)NH_2$, EtOH, кипяч., 3 ч

1260 **1259** (71–75%)

где R = 3-циано-4,5,6,7-тетрагидробензо[*b*]тиофен-2-ил; R^1 = NH_2, CH_2CN.

Информация о химических свойствах [4,5-*b*]-аннелированных тиазолопиридинов носит разрозненный характер. Известны примеры реакций диазотирования [1063, 1064]; наличие свободной аминогруппы в молекуле делает возможным получение азосоединений [1063]. Соединения с тиокарбонильной группой, способной к ентиолизации, легко подвергаются S-алкилированию [1048, 1049, 1053]. Более интересными представляются реакции трансформации гетероциклического скелета и, в частности, раскрытия тиазольного цикла. Как было показано [1069a, 1070], тиазолопиридин **1251** (R = Bu^t) при кипячении в щелочном растворе с почти количественным выходом превращается в *бис*-(2-амино-3-пиридил)дисульфид **1261**, очевидно, вследствие окисления *in situ* промежуточного пиридин-3-тиолата.

1251 —(20% водный NaOH; кипяч., 12 ч)→ **1261** (95%)

Соединение **1262**, будучи циклическим тиокарбаматом, легко реагирует с таким сильным нуклеофилом как дифенилфосфонийди(метилид) лития (**1263**) с раскрытием тиазолинового цикла и первоначальным образованием продукта "псевдоацилирования" **1264**, последний вследствие внутримолекулярного переноса протона изомеризуется в стабилизированный илид фосфония **1265** [1074].

1262 + **1263** —(ТГФ, 66 °C; 14–18 ч)→ [**1264** ⇄ **1265**]

Тиазолопиридин **1266** (R^1 = CH_2CN), содержащий активную метиленовую группу, в результате последовательной обработки бензальдегидом и CH-кислотами **134a,b** превращается с хорошими выходами в дипиридотиазолы **1267** [1046]. Альтернативным способом получения таких трициклических продуктов является взаимодействие соединения **1266** с непредельными нитрилами **221** и **223**.

где R = 3-циано-4,5,6,7-тетрагидробензо[*b*]тиофен-2-ил; Ar = Ph. (*a*) PhCHO, диоксан, пиперидин, кипяч., 3 ч; (*б*) $NCCH_2X$ (**134a,b**), EtONa, EtOH, кипяч., 4 ч; (*в*) Me_3N, ДМФА, кипяч., 2 ч.

1.5.3. ТИАЗОЛО[5,4-b]ПИРИДИНЫ

Тиазоло[5,4-*b*]пиридины являются относительно малоизученной группой соединений, очевидно, вследствие отсутствия доступных прекурсоров и удобных общих методов синтеза. Данные о биологической активности представителей этого класса также немногочисленны. Так, среди тиазоло[5,4-*b*]пиридинов и их конденсированных аналогов обнаружены ингибиторы циклооксигеназы и липоксигеназы [1054], фунгициды [1075], препараты с противоязвенным действием [1048, 1076], антиоксиданты [1077], бактерициды [1078, 1079], бронхоспазмолитики [1080], противоопухолевые [1081], а также антираковые и противовоспалительные [1082] средства; описан синтез производного пиразоло[2,3-*a*]тиазоло[4,5-*e*]пиридина с потенциальной фунгицидной активностью [1083].

В отличие от производных [4,5-*b*]-изомера, синтез тиазоло[5,4-*b*]пиридинов по большей части основывается на формировании не пиридинового, а тиазольного цикла, что, очевидно, связано с малодоступностью возможных предшественников ряда тиазола. Показано [1077, 1082, 1084], что тионирование 3-ациламино-δ-валеролактамов **1268** действием реактива Лоуссона (LR) или декасульфида тетрафосфора в кипящем пиридине приводит к выделению продуктов гетероциклизации – производных 4,5,6,7-тетрагидротиазоло[5,4-*b*]пиридина **1269**.

где R = Me, Ar, ArCH=CH, HetCH=CH.

Фотоциклизацией 3-(тиоацетамидо)пиридина **1270** получен тиазолопиридин **1271,** который, будучи подвергнут гидролизу, в результате раскрытия цикла превращается в 3-ацетамидопиридин-2(1*H*)-тион **1272** [1085].

hν, C_6H_{14} ; H_2O

1270 **1271** **1272**

Внутримолекулярная окислительная циклизация *N*-(пирид-3-ил)тиомочевины **1273** под действием сульфурилхлорида протекает в мягких условиях и с высоким выходом приводит к образованию единственного продукта – 2-этиламинотиазоло[5,4-*b*]пиридина (**1274**) [1086].

1 экв. Cl_2SO_4, PhMe; комнатная температура, 24 ч

1273 **1274** (88%)

Предложен интересный подход к синтезу тиазоло[5,4-*b*]пиридиновой системы: в результате взаимодействия оксазолидино[3,2-*f*]пиридо[2,3-*b*][1,4]тиазинов **1275** с вторичными циклическими аминами получены бициклические соединения **1276** [1087]. В более мягких условиях удалось выделить и охарактеризовать интермедиат данного превращения – пиридин **1277,** который легко циклизуется в соответствующее производное тиазолина **1276.**

1,5 экв. HNR^1R^2, EtOH; кипяч., 30 мин

1275 **1276** (79–90%)

R = Et; 1 экв. $HN(CH_2)_4$; EtOH, –10 °C, 1 ч

1277

где R = Et, Pr; $R^1 + R^2 = (CH_2)_4, (CH_2)_5, (CH_2)_2O(CH_2)_2$.

Удобными исходными реагентами для получения тиазоло[5,4-*b*]пиридинов являются замещенные 3-амино-2-меркаптопиридины **1278.** В частности,

обработкой последних *O*-этилксантогенатом калия получены тиолы **1279** [1054]; использование дифосгена в качестве агента циклизации позволило получить конденсированный тиазолон **1280** – интермедиат синтеза антиастматических препаратов [1080].

$EtOC(S)SK$, Py, кипяч.; R = 6-MeO, 6-Cl → **1279** (66–83%)

$ClC(O)OCCl_3$, диоксан, 70–75 °C, 1 ч; R = 5-Br → **1280** (90%)

1278

Альтернативный подход к получению соединений **1279** заключается в восстановлении 3-нитро-2-хлорпиридинов **1281** полисульфидом натрия и последующей обработке реакционной смеси сероуглеродом [1079].

1281 → 1) S_8, $Na_2S \cdot 9H_2O$, 50 °C, EtOH или H_2O; 2) CS_2, 60–80 °C, 3,5–20 ч → **1279**

где R = 4-CH_2OH, 6-CH_2OH, 5-COOEt; R^1 = 4-CH_2OAc, 6-CH_2OAc, 5-COOEt.

Разработан [1081] новый подход к синтезу производных тиазоло[5,4-*b*]хинолина, предполагающий формирование ядра тиазола: в условиях внутримолекулярной циклоконденсации под действием системы $POCl_3$–ПФК енаминоэфиры **1282** превращаются в конденсированные хинолины **1283.** Изучены некоторые реакции метилтиогруппы в положении 2, которые позволили получить соединения с существенной противоопухолевой активностью.

1282 → $POCl_3$, ПФК, 130 °C, 15 мин–4 ч → **1283** (37–90%)

где R = H, Me, F; R^1 = EtO, $NH(CH_2)_3NEt_2$, $N(Me)(CH_2)_3NEt_2$, $N(Me)(CH_2)_3NMe_2$; R^2 = OH, $NH(CH_2)_3NEt_2$, $N(Me)(CH_2)_3NEt_2$, $N(Me)(CH_2)_3NMe_2$.

Имеются сведения [1078] об образовании производного тиазолохинолина **1284** при УФ-фотолизе смеси изатина **1285** и тиазолина **1006** (R = SH).

1285 **1006** (R = SH) **1284**

Информация о свойствах тиазоло[5,4-*b*]пиридинов носит несистематический характер. Помимо упомянутых выше превращений, описаны реакции *S*-алкилирования соединений с меркаптофункцией, позволяющие получать биологически активные препараты [1048, 1076, 1079, 1081]. Показаны [1088] различные пути трансформаций тиазолопиридина **1276** (R=Et, NR^1R^2 = морфолин). Так, щелочной гидролиз последнего сопровождается окислением тиазолинового фрагмента и приводит к выделению дегидрированного продукта **1286**; обработка соединения **1276** кипящей серной кислотой ведет к формированию оксазолидино[3,2-*f*]пиридо[2,3-*b*][1,4]тиазина **1287** – структурного аналога прекурсора **1275**, что, по-видимому, следует рассматривать как результат каскадной ретро-циклизации.

1276

1287 (79%) **1275** (67%)

где R = Et; R^1R^2N = морфолинил (*а*) 0,1 N NaOH, EtOH, кипяч., 3 ч; (*б*) конц. H_2SO_4, кипяч., 30 мин.

Другой пример аннелирования тиазоло[5,4-*b*]пиридинов описан в работе [1089a]: соответствующие 2-аминопроизводные **1288** превращены в замещенные амидины **1289,** циклодегидрирование которых привело к образованию 2-арил-[1,2,4]триазоло[3′,2′ : 2, 3]тиазоло[5,4-*b*]пиридинов **1290.** Эти же соединения ранее были синтезированы пиролизом тетразолов **1291** [1089b].

1288

а — *в–д*

1289 — **1291**

б — *t*°

1290

где R = Cl, MeO; Ar = Ph, 2-MeC_6H_4, 4-MeC_6H_4, 2-ClC_6H_4, 4-ClC_6H_4, 4-$NO_2C_6H_4$, 4-$MeOC_6H_4$. (*а*) ArCN, $AlCl_3$, 190 °C, 5 ч, 53–75%; (*б*) $Pb(OAc)_4$, сухой бензол, кипяч., 3 ч, 50–70%; (*в*) ArC(O)Cl; (*г*) PCl_5; (*д*) NaN_3.

1.5.4. ТИАЗОЛО[4,5-c]ПИРИДИНЫ

К настоящему времени многие представители данного класса тиазолопиридинов успели зарекомендовать себя в качестве соединений с разнообразным набором полезных свойств. Известно получение полупродуктов синтеза дисперсных и катионных красителей [1090]; производные 2-аминотиазоло[4,5-*c*]пиридина оказывают дилаторное действие на нефроваскулярный тракт [647, 851, 866, 1091, 1092]. Среди тиазоло[4,5-*c*]хинолинов найдены противоопухолевые и антивирусные агенты [1093–1095], антидепрессанты [1096]; ряд тиазолопиридинов и их конденсированных аналогов обладает антиязвенной активностью [1076, 1097], является агонистами допамина [657]и ингибиторами бактериальных сигнальных пептидаз [1098].

Большинство подходов к синтезу тиазоло[4,5-*c*]пиридинов ориентировано на формирование тиазольного цикла. В то же время, единого общего ме-

тода аннелирования нет. Примером образования конденсированных тиазолов в условиях реакции Ганча может служить получение тетрациклических соединений **1292** из α-бромкетонов **1293** и тиомочевины [1097].

$H_2NC(S)NH_2$, абс. EtOH, кипяч.

1293 → **1292** ($\cdot$ HBr)

a) X = CH, 50%;
b) X = N, 60%

Удобными предшественниками для синтеза тиазоло[4,5-*c*]азинов могут служить различные производные 3-аминопиридина. Тиоцианирование 3-аминохинолина (**1294a,** R=H) по способу Кауфманна приводит к количественному образованию 2-аминотиазоло[4,5-*c*]хинолина (**1295**) [1099]. Хинолин **1294b** (R = SH) при нагревании в муравьиной кислоте в присутствии $HC(OEt)_3$ [1093–1095] или пиросульфита натрия [1096] подвергается циклоконденсации, превращаясь в незамещенный тиазоло[4,5-*c*]хинолин (**1296**). Из хинолина **1294c** (R=Cl) при обработке этилмагнийбромидом или BuLi были получены соответствующие амиды **1297,** которые кипячением с *O*-эфирами тиокарбоновых кислот могут быть переведены в конденсированные тиазолы **1298** [1100]. Соединения аналогичного строения образуются в ходе взаимодействия хинолина **1294b** с ангидридами карбоновых кислот [1093–1095].

1295 ← *а* (R = H) — **1294a-c** — *б* или *в* (R = HS) → **1296**

1294a-c — *д* (R = Cl) → [**1297**] (X = MgBr или Li) — *е* → **1298**

1294a-c — *г* (R = HS) → **1298**

где R = **a**) H, **b**) HS, **c**) Cl. (*а*) NH_4SCN, Br_2, MeOH, –5 °C; комнатная температура 30 мин, 100%; (*б*) 100% HCO_2H, $Na_2S_2O_5$, кипяч., 3 ч, 80%; (*в*) $HC(OEt)_3$, HCO_2H, кипяч.; (*г*) $(R^1CO)_2O$, R^1CO_2H (R^1 = Me, Et), кипяч.; (*д*) EtMgBr (A) или

BuLi (B), ТГФ, –5 °С; (*е*) $R^1C(S)OEt$ (R^1 = Me, Bu^t, Ar, Het), ТГФ, кипяч., 66–76% (A) или 35–76% (B).

Циклизация 3-(*трет*-бутоксикарбонил)-4-меркаптопиридина **1299** в кипящей муравьиной кислоте является новым удобным методом синтеза простейшего тиазоло[4,5-*c*]пиридина **1300** [1101].

NHBoc, HS, N; HCOOH, кипяч., 4 ч; S, N, N

1299 **1300** (72%)

Тионирование 3-ароиламино-4-гидроксипиридинов **1301** пентасульфидом фосфора сопровождается циклизацией и ведет к образованию соединений **1302** [1090]. Этим же методом хинолин **1303** удалось превратить в трициклический продукт **1298** (R = Bn) [1093–1095].

OH, N, NHC(O)Ar; P_2S_5, ксилол : Py (4 : 1), кипяч., 18 ч; S, Ar, N, N

1301 **1302** (50–53%)

OH, H, N, Ph, O, N; P_2S_5, Py, кипяч.; S, R, N, N

1303 **1298** (R = Bn)

где Ar = 3-$NO_2C_6H_4$, 4-$NO_2C_6H_4$.

Интересное превращение описано в работе [1102]: в результате взаимодействия производного 1,2,4-триазола **1304** с циклическим кетоном **365** (X = NBz) неожиданно был выделен 4,5,6,7-тетрагидротиазолопиридин **1305**.

Me, H_2N, N, S, H_2N, N, N, N, R; + O, X; 220 °C; O, Ph, N, N, S, NHMe

1304 **365** **1305**

где R = морфолинил; X = NBz.

Предложенный недавно метод синтеза биологически активных (5*S*)-трициклических пенемов основан на построении тетрагидропиридинового ядра [1098]. 3-Оксиранилпенемамиды **1306**, будучи подвергнутыми циклизации в присутствии слабой кислоты Льюиса в кипящем ТГФ с последующим незамедлительным ацилированием полученного продукта, превращаются в 1,3,4,5,6,7α-

гексагидро-2*H*-7-тиа-2α,4-диазациклобута[*a*]индены **1307** с невысокими выходами. Увеличение продолжительности нагревания реакционной смеси снижает выход целевых продуктов вследствие протекания конкурирующих реакций.

1306a-c → (*a, б*) → **1307a-c** (30–38%)

где R = **a**) Bu^tMe_2Si (TBDMS); **b**) Ac; **c**) $H_2C{=}CHCH_2OC(O)$. (*a*) $Mg(ClO_4)_2$, безводный ТГФ, кипяч., 1,5–2 ч; (*б*) AcCl, CH_2Cl_2, Et_3N, комнатная температура.

В результате обработки аминоспиртов **1308** горячей соляной кислотой и деметилирования образующегося продукта выделены биологически активные производные тиазолопиридина **1309** [647, 851, 866, 1091, 1092].

1308 → (*a, б*) → **1309** · 2 HBr

где R = 6-F-3,4-$(MeO)_2C_6H_2$, 3,4-$(MeO)_2C_6H_3$; R^1 = 6-F-3,4-$(HO)_2C_6H_2$, 3,4-$(HO)_2C_6H_3$; (*a*) 6 N HCl, 60 °C, на ночь; (*б*) 48% HBr, кипяч., 3 ч.

На ключевом этапе многостадийного синтеза производных 1-тиа-3,5-диазациклопентан[*c*]фенантрена **1310** ε-аминоспирты **1311** подвергаются циклизации с образованием соединений **1312**. Целевые продукты, являющиеся активаторами допаминовых рецепторов, получены в ходе последующего удаления защитных метильных групп [657].

1311 → **1312** → **1310** · 2HBr

где R = Pr, CF_3. (*а*) PBr_3, CH_2Cl_2, –78 °C → комнатная температура 16 ч; (*б*) PBr_3, CH_2Cl_2, –78 °C > 0 °C, 2 ч; MeOH, кипяч.

Химическая трансформация тиазоло[4,5-*c*]пиридинов изучена явно недостаточно. Установлена [1099] возможность раскрытия тиазольного цикла соединения **1295** под действием сильного основания.

1) водный 50% NaOH, кипяч., 6 ч
2) AcOH

1295 → **1294b** (83%)

Продукты селективного окисления конденсированных хинолинов **1298**, тиазолохинолин-5-*N*-оксиды **1313**, вступают в каскадную реакцию *O*-тозилирования (ацилирования) – аммонолиза с образованием биологически активных аминов **1314** [1093–1095].

1298 —(*а* или *б*)→ **1313** —(*в* или *г*)→ **1314**

где R = H, Alk, $MeOCH_2$, $EtOCH_2$ и др.; (*а*) MCPBA, CH_2Cl_2, комнатная температура 2–3 ч; (*б*) AcOOH, MeOAc, кипяч.; (*в*) TsCl, NH_4OH, CH_2Cl_2, кипяч.; (*г*) Cl_3CNCO, CH_2Cl_2, комнатная температура; затем 2 M NH_3 в MeOH, комнатная температура.

1.5.5. ТИАЗОЛО[5,4-*c*]ПИРИДИНЫ

Несмотря на сравнительно немногочисленные данные о синтезе и реакционной способности тиазолопиридинов с [5,4-*c*]-типом аннелирования, этот класс соединений следует признать перспективным. Отмечается постоянный рост числа публикаций по данной тематике; потенциал тиазоло[5,4-*c*]пиридинов как веществ, представляющих практический интерес, лежит прежде всего в области фармации. Среди представителей этой группы соединений найдены ингибиторы циклооксигеназы и липокисгеназы [1054], высокоселективные агонисты β_3-адренорецептора [1103, 1104], агонисты рецепторов серотонина (5-HT_3) [1105], активные противобактериальные [1106] и противоязвенные [1076] препараты, ингибиторы агрегации клеток [1107], а также агонисты допамина [657].

Все подходы к получению производных тиазоло[5,4-*c*]пиридина можно условно разделить на две группы, ориентированные соответственно на построение тиазольного или пиридинового колец. Из числа методов первой

группы в первую очередь следует отметить удачно применяемый синтез замещенных тиазолов по Ганчу; исходными реагентами служат доступные α-бромкетоны **1315**, которые вводятся в реакцию с тиомочевинами [1054, 1105] или тиоамидами [1107]. Продуктами циклизации являются соединения с общей формулой **1316**, используемые в синтезе ряда биологически активных препаратов.

$R^1C(S)NH_2$, EtOH или ДМФА, 80–100 °C

1315 · HBr → **1316**

где R = H, Me, COOEt; R¹ = Ar, NH_2, NHAr.

Исходя из 3-бром-4-пиперидона **1315** (R = Boc) и дитиокарбамата аммония, в две стадии был получен тиоэфир **1317** – полупродукт синтеза высокоактивных бактерицидов [1106].

1315 + $H_2NC(S)S^-\ NH_4^+$ → (*а*, *б*) → **1317** (R = Boc, 53%)

(*а*) EtOH, комнатная температура, 20 ч; затем 70 °C, 1 ч; (*б*) ТГФ, BzCl, Et_3N, 0 °C, 30 мин.

В работе [1108] описано применение 1,5,7-триазабицикло[4.4.0]дец-5-ена на полимерном носителе (TBD-P) в качестве основания для получения производных тиазола из бромкетонов **1315** (R = SO_2Ar) и тиомочевины. При этом был достигнут высокий выход конечных продуктов **1316** при отсутствии необходимости их дальнейшей очистки.

(TBD-P), $NH_2C(S)NH_2$, ТФГ, кипяч., 4 ч

1315 → **1316** (73–>95%)

где R = SO_2Ar; R¹ = NH_2; Ar = 4-MeC_6H_4, 3-$CF_3C_6H_4$, 4-FC_6H_4.

4,5,6,7-Тетрагидротиазоло[5,4-c]пиридин **1318** образуется из триацетонамина **768** в результате замены метиленактивных нитрилов **134** на цианамид при проведении циклоконденсации по Гевальду [769]. Ранее было показано [1109], что образовавшийся продукт применяется для синтеза веществ, используемых в качестве добавок к полимерам.

NH_2CN, S_8, Et_2NH, EtOH, 40–45 °C, 3–4 ч

768 (R = H) → **1318** (62–73%)

Подобный метод, включающий стадию образования енамина, предложен для превращения пиперидона **365** (X = NBoc) в конденсированный тиазол **1316** (R = Boc, $R^1 = NH_2$) [1101].

365 (X = NBoc) —*а*→ [енамин] —*б*→ **1316** (R = Boc, $R^1 = NH_2$)

где (*а*) $(CH_2)_4NH$, $TsOH \cdot H_2O$, C_6H_{12}, кипяч., 2 ч; (*б*) NH_2CN, S_8, MeOH, 5 ч, 63%.

2-Замещенные тиазоло[5,4-*c*]пиридины получены при обработке 3-(диизопропилдитиокарбамато)-4-(ациламино)пиридинов **1319** кипящей соляной кислотой [1110, 1111]. В частности, таким способом пивалоиламид **1319** (R = Bu^t) трансформирован в конденсированный тиазол **1320**; последний, в свою очередь, при нагревании в сильно щелочной среде претерпевает раскрытие тиазольного кольца с образованием дисульфида **1321** [1111].

1319 (R = Bu^t) —5 M HCl, кипяч., 5 ч→ **1320** (R = Bu^t, 99%) —водный NaOH, кипяч., 12 ч→ **1321** (55%)

Модификация вышеуказанного метода синтеза соединений **1320** предполагает конденсацию дитиокарбамата **1322** с карбоновыми кислотами в присутствии $POCl_3$ [1069b].

1322 —RCOOH, $POCl_3$, кипяч., 4 ч→ **1320** (54–71%)

где R = Me, Et, Ph, 2-$CH_3C_6H_4$, 4-$CH_3C_6H_4$, 2-ClC_6H_4, 3-BrC_6H_4.

Согласно данным работы [1101], взаимодействие 4-(*трет*-бутоксикарбонил)амино-3-меркаптопиридина (**1323**) с муравьиной кислотой приводит к образованию незамещенного тиазоло[5,4-*c*]пиридина **1324** с умеренным выходом. Последний использован в качестве исходного реагента в одном из методов получения карбоксилата **1325** – перспективного “билдинг-блока” для синтеза биологически активных соединений.

SH N NHBoc *а* N S N *б, в* Me N S N *г*

1323 **1324**

Me N S N OLi O

1325

(*а*) HCO_2H, кипяч., 2 дня, 45%; (*б*) MeI, ДМФА, 80 °C; (*в*) $NaBH_4$, H_2O; (*д*) BuLi, ТГФ, CO_2, –78 °C → 0 °C, выход количественный.

Другой путь к синтезу производных тиазоло[5,4-*c*]пиридина предполагает формирование азинового ядра на основе производных тиазола. Одним из наиболее удачных синтетических методов такого типа является [4+2]-циклоконденсация гидрохлоридов 2-(2-аминотиазол-4-ил)-1,3-циклогександионов **1326** с основаниями Шиффа (в том числе и циклическими) или, в многокомпонентном варианте, с альдегидами и ароматическими аминами [1112–1117]. Данный подход позволяет получать хлориды **1327** и **1328** со скелетом тиазолохинолина или тиазоло[*h*]дибензо[*a*, *f*]хинолизина, при этом конечные продукты **1327** описаны в виде различных катионотропных таутомерных форм. В обзорной статье [1118] рассмотрен ряд примеров аналогичных превращений.

R^1HN · HCl N S O O R R *а* или *б*

1326

R^1HN N S O Ar N Ar^1 R R ⟷ R^1HN N S O Ar N Ar^1 R R $^+$ Cl^-

1327a **1327b**

1326 + 1172 —в→ 1328

R = H, Me; R[1] = H, Ph; R[2] = H; R[3] = H, MeO; Ar = Ph, 4-$MeOC_6H_4$; Ar[1] = Ph, 4-MeC_6H_4. (*а*) ArCH = NAr[1], абс. EtOH, Ar, кипяч., 5–6 ч, 40–71%; (*б*) ArCHO, Ar^1NH_2, EtOH, HCl, Ar, кипяч., 7–9 ч, 45–50%; (*в*) EtOH, Ar, кипяч., 3–48 ч, 60–70%.

Однореакторное взаимодействие 2-иминотиазолидин-4-она (**1329**), димера малононитрила **243** и фенилизотиоцианата в условиях МФК приводит к образованию полифункциональнозамещенного тиазоло[1,8]нафтиридина **1330** [1119].

1329 + 243 + PhNCS —K_2CO_3, Bu_4NBr, диоксан→ 1330

Аддукт тиазолидона **1329** и фенилизотиоцианата – соединение **1331**, реагирует с малононитрилом **134а** в присутствии каталитических количеств основания с образованием конденсированного пиридинтиона **1332** [1120].

1331 —$H_2C(CN)_2$ (134a), Et_3N, EtOH, кипяч.→ 1332 (60%)

Удобными предшественниками синтеза 2,5,7-тризамещенных тиазоло[5,4-*c*]пиридинов являются 4-алкинил-5-ацетилтиазолы **1333** [1121]. Нагреванием последних в присутствии аммиака с высокими выходами получены

целевые продукты **1334**; предложен механизм, включающий образование интермедиата – кетимина и его последующую региоселективную циклизацию.

2 M NH_3/MeOH
120 °C, 12 ч

1333

1334 (74–96%)

где R = Ph, 4-$CF_3C_6H_4$, 4-ClC_6H_4, 2-тиенил, 2,4-$F_2C_6H_3$, 4-MeC_6H_4, 2-метилтиазол-4-ил; R^1 = Ph, $CH(OEt)_2$, C_6H_{13}, 1-(1-гидрокси)циклогексил, 2-гидроксибут-2-ил.

Тиазоло[5,4-*c*]хинолины **1335** синтезированы путем внутримолекулярной циклизации тиазолов **1336**, промотируемой соединениями гипервалентного иода, в частности, *бис*-(трифторацетокси)иодобензолом [1122].

PIFA, $BF_3 \cdot H_2O$, CH_2Cl_2
–20 °C, 20 мин.

1336 (R = Me, Ph)

1335a (R = Me, 90%)
1335b (R = Ph, 97%)

PIFA = фенилиодин(III)бис(трифторацетат).

Биологически активное производное 1,5-диаза-3-тиациклопентан[*c*]фенантрена **1337** получено в результате циклоконденсации соединения **1338** и последующего деметилирования промежуточного продукта [557].

1338

а

б

(*а*) PBr_3, CH_2Cl_2, –78 °C → 0 °C; затем водный $NaHCO_3$; (*б*) PBr_3, CH_2Cl_2, –78 °C → 0 °C; затем MeOH, кипяч.

Примером построения тиазоло[5,4-*c*]пиридиновой системы в условиях реакции Бишлера–Напиральского может служить циклизация амидов **1339** под действием $POCl_3$ [1104]. Предполагаемые дигидропиридиновые интермедиаты подвергнуты *in situ* восстановлению с образованием производных 4,5,6,7-тетрагидротиазоло[5,4-*c*]пиридина **1340**, обладающих высокой степенью сродства к β_3-адренорецепторам.

где Ar = 4-MeO-3,5-C_6H_2 или 3,4,5-$(MeO)_3C_6H_2$. (*а*) $POCl_3$, MeCN, кипяч.; (*б*) $NaBH_4$, MeOH, 0 °C; (*в*) 1 M HCl, Et_2O.

1.6. ИЗОТИАЗОЛОПИРИДИНЫ

По аналогии с предыдущими разделами, материал по изотиазолопиридинам систематизирован нами по принадлежности к тому или иному классу их региоизомеров с [2,3-*a*]-, [4,5-*b*]-, [5,4-*b*], [4,5-*c*]-, [5,4-*c*]-типами аннелирования – структуры **А–Д** соответственно. Оставлены вне рассмотрения производные изотиазола, в которых атом серы непосредственно не связан с пиридиновым ядром ([3,4-*b*]-, [4,3-*b*]-, [3,4-*c*]- и [4,3-*c*]-типы аннелирования).

A [2,3-a]   Б [4,5-b]   В [5,4-b]   Г [4,5-c]   Д [5,4-c]

1.6.1. ИЗОТИАЗОЛО[2,3-а]ПИРИДИНЫ

Практический интерес к соединениям данного класса связан с обнаружением среди производных 5*H*-[1,2]бензоизотиазоло[2,3-*a*]хинолин-5-она **1341** препаратов с противовоспалительным действием [1123]. Кроме этого, данные соединения представляют новый, непептидный класс ингибиторов разрушения хрящевых тканей [1124]. Синтез тетрациклических структур **1341** осуществлен путем окислительной циклоконденсации 2-(2-бензилтио)фенилхинолин-4(1*H*)-онов **1342**.

а, б или *в, г*

1342 (R = H, MeO)   **1341** (37–68%)

(*а*) SO_2Cl_2, CH_2Cl_2, –15 °C; (*б*) 1,4-диазабицикло[2.2.2]октан (DABCO), –15 °C, затем 25 °C, 30 мин, R = H; (*в*) MCPBA, CH_2Cl_2, 0 °C; (*г*) $(CCl_3C(O))_2O$ (TCAA), CH_2Cl_2, 0 °C, R = MeO.

Этим же способом хинолон **1343** в две стадии превращен в 5H-пиридо[3′,2′:4,5]изотиазоло[2,3-*a*]хинолин-5-он (**1344**) [1123].

MCPBA, CH_2Cl_2, 0 °C   TCAA, CH_2Cl_2, 0 °C, 1 ч

1343

1344 (80%)

Окисление тиоцианата **1345** под действием брома в кипящем спирте и последующая обработка $HClO_4$ приводят к образованию перхлората бензоизотиазоло[2,3-*a*]пиридиния (**1346**) [1125].

1) Br_2, EtOH, кипяч., 30 мин
2) $HClO_4$

1345

ClO_4^-

1346 (51%)

В работе [1126] предложен иной принцип аннелирования изотиазольного кольца. Сульфонамид **1347** под действием сильного основания вступает во внутримолекулярную реакцию викариозного нуклеофильного замещения, которая приводит к образованию производного изотиазоло[4,3,2-*ij*]хинолина **1348**.

1) NaOH, ДМСО, 20–25 °C, 30 мин
2) HCl

1347

1348

Трициклический сультам **1349** получен при термолизе 1,4-дигидро-2*H*-3,1-бензоксазин-2-она **1350**. Механизм реакции предполагает термическую экструзию CO_2 и внутримолекулярную циклизацию образовавшегося аза-*орто*-ксилилена **1351** по Дильсу–Альдеру [1127].

$1,2,4-Cl_3C_6H_3$
кипяч.
$-CO_2$

1350
$R = (CH_2)_2CH{=}CH_2$

1351

1349

Некоторые превращения 1,2-бензоизотиазол-1,1-диоксидов, приводящие к конденсированным пиридинам, рассмотрены в работе [1128]. Так, 3-(β-арилвинил)-производные **1352** реагируют с 1-(диэтиламино)пропином (**1353**) с образованием, через промежуточный кетениминиевый интермедиат, [4+2]-циклоаддуктов **1354** с низкими выходами. Вместе с тем, соединения **1352** не вступают в реакцию с другими сильными диенофилами даже в присутствии $AlCl_3$. При взаимодействии бензоизотиазола **1352b** с ДМАД (**235b**) неожиданно был получен [4+2]-димер **1355**, который также образуется и в отсутствие диенофила. Реакция диена Данишевского **1356** с соединениями **1352c,d** приводит к выделению конденсированных пиридин-4-онов **1357** и **1358**. Интересно отметить, что последний при попытке перекристаллизации из этанола превращается в продукт гидролитического раскрытия изотиазольного кольца **1359**. Бензоизотиазол **1352c** под действием циннамоилхлорида **1360** (Ar^1 = Ph) трансформируется в лактам **1361**, который количественно окислен до пиридобензоизотиазола **1362**.

1352a,b

а

1354a (Ar = Ph, 19%)

1354b (Ar = 4-$MeOC_6H_4$, 37%)

б или *в*

1355

1352c,d + **1356**

г

1357 (45%)

д

1358 (75%)

е

1359

1352c + 1360 —ж→ 1361 (60%) —з→ 1362

1352: a) R = PhCH=CH; b) R = 4-$MeOC_6H_4$CH=CH; c) R = Me; d) R = Cl; **1355**: R^1 = 1,1-диоксо-1,2-бензотиазол-3-ил; Ar = 4-$MeOC_6H_4$; Ar^1 = Ph. (*а*) MeC ≡ $CNEt_2$ (**1353**), сухой Et_2O, комнатная температура, 3 ч; (*б*) DMAD (**235b**), $AlCl_3$, 60%; (*г*) $AlCl_3$, $PhNO_2$, 85 °C, 3 дня, запаянная трубка, 60%; (*д*) сухой толуол, N_2, кипяч., 42 ч; (*е*) сухой толуол, N_2, комнатная температура, 2 ч; (*е*) EtOH, t°; (*ж*) 1 экв. Et_3N, сухой ТГФ, кипяч., 12 ч; (*з*) DDQ, бензол, кипяч., 3 ч, выход количественный.

1.6.2. ИЗОТИАЗОЛО[4,5-b]ПИРИДИНЫ

Производные изотиазолопиридина с [4,5-*b*]-типом аннелирования являются, по-видимому, наименее изученной группой соединений по сравнению с другими изомерными изотиазолопиридинами. Известно лишь несколько примеров синтеза замещенных изотиазоло[4,5-*b*]пиридинов. При обработке 3-меркаптопиридин-2-карбонитрила (**1363**) 2 экв. метиллития генерирован интермедиат **1364**, который, очевидно, вследствие окислительного замыкания цикла превращается с низким выходом в 3-метилизотиазоло[4,5-*b*]пиридин (**1365**) [1129].

1363 —2 экв. MeLi, ТФГ, Et_2O; 0 °C, комнатная температура, на ночь→ [1364] → 1365 (26%)

Окислительная циклизация 3-(бензилтио)пиколинанилида **1366** приводит к образованию конденсированного изотиазолона **1367** [1130].

1366 —SO_2Cl_2, CCl_4; 70 °C, 45 мин.→ 1367 (59%)

1.6.3. ИЗОТИАЗОЛО[5,4-b]ПИРИДИНЫ

В противоположность [4,5-*b*]-аналогам производные изотиазоло[5,4-*b*]пиридина представляют собой наиболее изученный класс моноазинов, аннелированных с изотиазольным кольцом. Причиной тому служат, очевидно, наличие препаративно удобных методов их синтеза и доступность исходных

реагентов. Среди изотиазоло[5,4-*b*]пиридинов и их конденсированных аналогов обнаружены вещества с противосудорожной [1131, 1132], гербицидной [1133], анальгетической [1134], противоопухолевой [1135] и антитуберкулезной [1134, 1136] активностью. Также в этом ряду найдены препараты с антиатеросклеротическим, противовоспалительным и антивирусным действием [1137], ингибиторы активности желудочной H^+/K^+-АТФазы [1138], Ca^{2+}-антагонисты – полупродукты синтеза лекарственных препаратов, применяемых для лечения заболеваний органов кровообращения [1139], кардиоваскулярные и гипотензивные средства [1140], анти-ВИЧ агенты [1141], ингибиторы разрушения протеогликана [1130]. Наконец, изотиазоло[5,4-*b*]пиридины и особенно изотиазоло[5,4-*b*]хинолины известны как соединения с противомикробным/антибактериальным действием [1142–1148].

Большинство методов получения изотиазоло[5,4-*b*]пиридинов и их производных основаны на формировании изотиазольного кольца. На данный момент условно можно выделить два основных практических подхода к циклизации, предполагающие образование соответственно S(1)–N(2)- (A) или N(2)–C(3)-связей (B).

N S N S

А **Б**

Удобными предшественниками синтеза конденсированных изотиазолов по способу А являются производные 2-меркаптоникотиновой кислоты [330, 1149, 1150]. 3-Оксо-2,3-дигидроизотиазоло[5,4-*b*]пиридины **1368** получены с хорошими выходами из 2-меркаптоникотинамида **1369** и тионов **1370**. Следует признать удачным выбором применение для проведения данной реакции концентрированной серной кислоты, которая выполняет функции растворителя и одновременно окисляющего агента. Циклизация тиона **1370** (R = CH_2CO_2Et, Y = NH_2) в соответствующий изотиазолопиридин **1368** легко и с высоким выходом протекает под действием брома [1151].

C(O)NH$_2$ N SH **1369** — H_2SO_4, 100 °C, 2 ч; 91%

Y O NHR N H S **1370** (R = H, Me; Y = Py) — H_2SO_4, 100 °C, 1 ч; 68–70%

1370 (R = CH_2CO_2Et; Y = NH_2) — 1) Br_2, CCl_4, комнатная температура, 1 ч; 2) $NaHCO_3$, H_2O; 84%

→ Y O N–X N S **1368**

X = H, Me, CH_2COOEt; Py = 4-пиридил.

В одном из вариантов данного подхода к синтезу конденсированных изотиазолонов, окислительной циклизации подвергаются *бис*-(3-карбамоилпиридин-2-ил)дисульфиды, например, соединение **1371** [1137].

NHR O Br2, CH2Cl2, MeCN Y O N—X N S S 2
1371 **1368**

где R = X = (S)-1-карбокси-3-метилбутил; Y = H.

Соединения **1368** легко образуются при взаимодействии 2-хлортио-3-пиридинкарбонилхлоридов **1372** с первичными аминами или аммиаком в мягких условиях [1133, 1152].

R C(O)Cl *a* Y O N—X N SCl N S
1372 **1368** (30–85%)

где X = H, Et, Bu^t, 4-BrC_6H_4, $(CH_2)_nCOOEt$; n = 1–4; R = Y = H, Me, NO_2, NH_2, Ph. (*а*) R^1NH_2 или R^1NH_2 . HCl + $NaOH/H_2O$, диоксан, CH_2Cl_2 или $HCCl_3$, 0 °C; затем комнатная температура, 1–3 ч.

Установлено, что последовательная обработка 5-нитропиридин-2(1*H*)-3-карбоновой кислоты (**1373**, R = NO_2) тионилхлоридом и этилглицинатом приводит к смеси тиолактама **1374** и продукта его окисления, изотиазолопиридина **1375**. Последний получен в чистом виде после обработки указанной смеси йодом в присутствии бикарбоната натрия [1151].

R COOH N H S *а, б* COOEt O N S N O_2N + COOEt HN O S NH O_2N *в* **1375** (80%)
1373 (R = NO_2) **1374** **1375**

(*а*) $SOCl_2$, ксилол, кипяч., 2 ч; (*б*) H_2NCH_2COOEt, $HCCl_3$, Et_3N, 0 °C, 5 ч; (*в*) I_2, $NaHCO_3$.

Согласно данным, приведенным в работе [1153], образующийся в результате азидирования 2-меркаптоникотиновой кислоты лабильный интермедиат при пониженной температуре разлагается с образованием изотиазолопиридина **1368** (X = Y = H). Примечательно, что в данных условиях продукты возможной перегруппировки Курциуса обнаружены не были.

где (*a*) дифенилфосфорилазид (DPPA), Py/Et_3N, 0 °C, 30 мин; комнатная температура, 4 ч.

В качестве исходных реагентов в синтезе 2-замещенных изотиазоло[5,4-*b*]пиридинов с успехом используются 2-(алкилсульфинил)никотинамиды **1376**. Будучи синтетическими эквивалентами сульфенилгалогенидов, они легко подвергаются внутримолекулярной циклизации в системах PhMe–Py [1130], HCl–MeOH [1138], TCAA–CH_2Cl_2 [1130, 1154] с образованием циклических сульфенамидов **1368**.

где (*a*) R = Bu^t; X = Ph, 2,4-$(MeO)_2C_6H_3$; PhMe, Py, кипяч. 75–94%; (*б*) R = $ArCH_2$, Pr^i, Ph_2CH; X = Bu^i, 4-Py; HCl, MeOH, 20 °C, 69–91%; (*в*) R = Bn; X = Bn, 4-$MeOC_6H_4$, 3-$MeOC_6H_4$; TCAA, CH_2Cl_2, N_2, 0 °C; затем 25 °C, 3,5 ч, 86–97%.

Предложен [1155] метод получения искусственных подсластителей **1377** – пиридиновых аналогов сахарина, не обладающих присущим последнему горьким привкусом. В частности, 2-(диметиламиносульфонил)никотинамид **1378** под действием щелочи подвергается переамидированию по сульфамидному фрагменту, и после обработки соляной кислотой превращается в целевой сультам **1377** (R = H).

где (*a*) 50% NaOH, H_2O, кипяч., 3 ч; (*б*) HCl, pH 2.

Интересные данные относительно синтеза производных изотиазолопиридина опубликованы в работе [1156]. Установлено, что взаимодействие пиридин-2(1*H*)-тиона **1379** с I_2 в присутствии основания приводит к приблизительно эквимолярной смеси изомерных изотиазолопиридина **1380** и дитиолопиридина **1381**. Проведение реакции окисления в системе $SOCl_2$–Py сопровождается образованием неустойчивого продукта хлорирования **1382**, аммонолизом которого получены производное изотиазолин-3-она **1368** (X = Bu, Y = H) и его иминоаналог **1383**, которые были выделены с помощью флэш-хроматографии.

I_2, $NaHCO_3$ / EtOH → **1380** (36%) + **1381** (34%)

1379 ($SOCl_2$, Py / $HCCl_3$, комнатная температура, 10 мин) → **1380** + **1381** + [**1382**] → (NH_4OH) → **1368** (4%) + **1383** (1,3 %)

+ **1380, 1381** (47%)

где R = X = Bu; Y = H.

Недавно была описана [1157] новая реакция получения изотиазолов, [5,4-*b*]-конденсированных с хинолиновым ядром. При попытке *N*-аминирования 2-алкилтио-3-ацетилхинолин-4(1*H*)-онов **1384** с помощью *O*-(мезитилсульфонил)гидроксиламина (MSH) в присутствии K_2CO_3 вместо ожидаемых *N*-аминохинолинонов неожиданно была выделена смесь изотиазолохинолинов **1385** и **1386**. Исследованы зависимость выхода и соотношения полученных соединений от строения исходных реагентов и условий реакции. Проведение синтеза с 2 экв. MSH в отсутствие основания дает исключительно *N*-незамещенный продукт **1386**, преимущественно с количественными выходами.

1384 (MSH, K_2CO_3 / ДМФА, комнатная температура, 4 ч) → **1385** (0–63%) + **1386** (0–70%)

1384 (2 экв. MSH / ДМФА, комнатная температура, 5 мин) → **1386** (52–100%)

где MSH = 2,4,6-$Me_3C_6H_2SO_2ONH_2$; R = Me, Pr, Bn, Ph; X = H, 8-Et, 8-Ph, 6-Bu^t, 6-MeO, 6-Cl, 6-Cl-8-CF_3, 6-Br-8-CF_3.

Известен ряд примеров одностадийного превращения 3-цианопиридин-2(1*H*)-тионов в 3-бромизотиазолопиридины. В частности, таким способом из бициклических азинов **1387** получены бромиды **1388** [1132]. Реакцией с избытком брома 5-(2-тиенил)-3-цианопиридин-2(1*H*)-тион (**1389**) переведен в дибромпроизводное **1390** [265а]. Поскольку пиридинтионы, как правило, легко доступны, данный метод несомненно представляет интерес и является перспективным.

Br_2, AcOEt; кипяч., 1 ч

1387 → **1388** (60,6–83,1%)

3 экв. Br_2, $HCCl_3$; кипяч., 3 ч

1389 → **1390** (67%)

где R = морфолинил; X = O, S, NMe.

Для построения изотиазолопиридиновой системы по способу Б (с образованием N(2)–C(3)-связи) используется *S*-аминирование различных 2-меркаптопиридинов или таутомерных им тионов, несущих электрофильный заместитель (COOR, CN) в положении 3. В качестве аминирующего средства может быть использован монохлорамин [48, 180], однако чаще на практике применяется более удобная в обращении гидроксиламин-*O*-сульфокислота, с помощью которой из производных 3-алкоксикарбонил-2-меркапто-1,4-дигидропиридин-4-она **1391** по общей методике получено большое количество аннелированных изотиазолонов **1392**, многие из которых обладают биологической активностью [1135, 1142, 1143а, 1146, 1148, 1158, 1159].

NH_2OSO_3H, $NaHCO_3$; ТФГ-H_2O, комнатная температура, 1–3 ч

1391 → **1392** (65–85%)

где R = циклопропил, Alk, Ar, Het; R^1 = Me, Et.

При введении в эту реакцию производных 3-цианопиридин-2(1*H*)-тиона **1387** процесс аминирования останавливается на стадии образования сульфенамидов **1393**, для циклизации которых необходимы более жесткие условия. Так, конденсированные изотиазолы **1394** образуются при кипячении в спиртовом растворе этилата натрия [1131, 1132].

1387 —a→ 1393 —б→ 1394

где R = морфолинил; X = O, S, NMe. (*а*) 3 экв. NH_2OSO_3H, Na_2CO_3, NaOH, EtOH/H_2O, 20 °C, 1 ч, 71,7–80,4%; (*б*) 1 экв. EtONa, абс. EtOH, кипяч., 30 мин, 84,6–91,7%.

7-Аза-аналог сахарина, сультам **1377** (R = H), легко и с высоким выходом образуется при аммонолизе соответствующего сульфонилхлорида **1395** [1160].

1395 —NH_3, EtOH; 0 °C, 2 ч; 20 °C, 5 ч→ **1377** (R = H, 91%)

В литературе описаны единичные примеры синтеза соединений со скелетом изотиазоло[5,4-*b*]пиридина, исходя из производных изотиазола; предложенные методы ориентированы на использование стандартных приемов аннелирования пиридинового кольца. Например, циклизацией эфиров (3-метилизотиазол-5-ил)аминометиленмалоновой кислоты **1396** по Гоулду-Джекобсу получены бициклические продукты **1397** [1161].

1396a,b —Ph_2O, кипяч., 15 мин→ **1397a,b** (85%)

где R = a) Me; b) Et.

Биологически активные 4,7-дигидроизотиазоло[5,4-*b*]пиридины **1398** образуются в результате циклоконденсации эфиров арилметиленацетоуксусных кислот **1186** и замещенных 5-аминоизотиазолов **1399** [1139, 1140].

1186 + **1399** —*а* или *б*→ **1398**

где R = 3-$NO_2C_6H_4$; (*а*) R^1 = H, *n* = 1–3; Bu^tOH, 85 °C, 20 ч, 8,4–16,3%; (*б*) R^1 = $ArCH_2$, *n* = 1–3; ксилол, кипяч., 45–97%.

Изучены химические свойства некоторых соединений изотиазолопиридинового ряда. Так, циклические сульфенамиды **1400** вступают в реакцию Манниха по активной амидной группе, образуя 2-(пиперазинилметил)-производные **1401** [1162].

4-R-D, CH_2O

1400

1401 (55–85%)

где R = Me, 2-ClC_6H_4, 3-ClC_6H_4, 4-ClC_6H_4, 2-пиридил, 2-пиримидинил; 4-R-D = 4-R-пиперазин.

3-Тиоксо-2,3-дигидроизотиазоло[5,4-*b*]пиридины **1379** являются достаточно лабильными соединениями [1156]. В полярных растворителях (ДМСО, ДМФА, $Me_2CO–H_2O$) установлено существование динамического равновесия между изомерными структурами **1380** и **1381**. Под действием спиртового раствора сероводорода конденсированный изотиазол **1380** (R = Bu) в течение нескольких секунд претерпевает восстановительное расщепление связи S(1)–N(2), полностью превращаясь в равновесную смесь пиридин-2(1*H*)-тиона **1379** и его 2-меркаптотаутомера **1379a**. Вследствие обработки тиона **1380** (R = Bu) ацетатом ртути (II) с низким выходом получен соответствующий изотиазол-3-он **1368**.

1379 **1379a**

100% H_2S, EtOH

1380

$Hg(OAc)_2$

$HCCl_3$, AcOH комнатная температура, 30 мин

полярные растворители

1368 (26%)

1381

где R = X = Bu; Y = H.

При действии различных окислителей на сульфенамиды **1368** образуются только производные, содержащие гипервалентную серу – циклические сульфинамиды **1402** и сультамы **1403**; продукты окисления атома азота, соответствующие 7-*N*-оксиды, выделены не были. В большинстве случаев процесс носит хемоселективный характер; варьируя условия, можно добиться образования только одного из двух продуктов. Монооксиды **1402** получены при проведении реакции окисления с помощью таких систем, как $NaIO_4/MeOH/H_2O$, $Cl_2/AcOH/H_2O$; в качестве оптимального реагента предложен гидроперсульфат калия (оксон®) [1133, 1152, 1160]. Соответствующие 1,1-диоксиды **1403** синтезированы с низкими выходами (7–21%) при обработке изотиазолопиридинов **1368** $H_2O_2/MeOH$ [1152] или $KMnO_4/AcOH$ [330]; препаративные методы основаны на применении избыточного количества $KHSO_5$ в горячем водном метаноле [1160], МХПБК/CH_2Cl_2 [1133, 1152], или же на дальнейшем окислении сульфинамидов **1402** под действием NaOCl в условиях МФК [1152]. Последний подход позволяет получать целевые сультамы с наиболее высокими и стабильными выходами и, по всей видимости, является оптимальным.

где X = H, $(CH_2)_nCOOEt$ (*n* = 1–4), Me, Et, Bu^t, Bn, $4\text{-}BrC_6H_4$; Y = H, 4-Py, Me, NH_2, NO_2, Ph. (*а*) 2 экв. $NaIO_4$, $MeOH/H_2O$ (1 : 1), 25 °C, 72 ч; (*б*) Cl_2, $AcOH/H_2O$ (1 : 1), –19 °C, 30 мин–3 ч, 98%; (*в*) 1,5 экв. $KHSO_5$, $MeOH/H_2O$ (1 : 1), 20 °C, 1 ч, 81–93%; (*г*) 8 экв. 30% H_2O_2, MeOH, 25 °C, 12 ч, 21%; (*д*) $KMnO_4$, $AcOH/H_2O$, 20 °C, 1 ч, 7%; (*е*) 3 экв. $KHSO_5$, $MeOH/H_2O$ (1 : 1), 60 °C, 24 ч, 81%; (*ж*) 95% MCPBA, CH_2Cl_2, 20 °C, 24 ч, 18–78%; (*з*) 4-кратный избыток 5% водного NaOCl, EtOAc, Bu_4NBr, 20 °C, 2 ч, 81–94%.

1.6.4. ИЗОТИАЗОЛО[4,5-с]ПИРИДИНЫ

Данные по биологической активности изотиазоло[4,5-*c*]пиридинов ограничены сведениями об агонистическом действии ряда представителей данного класса на мускариновые рецепторы [1163], а также о возможности применения производных изотиазоло[4,5-*c*]хинолина для лечения атеросклероза, воспалений и вирусных заболеваний [1137]. Биоизостер ареколина **1404**, обладающий сродством к мускариновому рецептору, был получен в не-

сколько стадий из 1,2,5,6-тетрагидропиридина **1405** [1164]. Построение изотиазольного цикла влючает стадии введения меркаптогруппы в положение 4 и последующей окислительной циклизации при обработке бромом.

NHBn, C(O)NH$_2$, N, Me, Me — 1) H_2S; 2) Br_2 → Me–N, Me, O, N, S

1405 **1404**

Тетрацикл **1406** синтезирован в ходе окисления производного[1,3]диоксоло[4,5-*g*]хинолина **1407** под действием I_2 в присутствии основания [1137].

SH, NHR, O, O, N, O — I_2, Et_3N, MeOH, кипяч., 2 ч → S–NR, O, O, O, N

1407 **1406**

где R = β-(пирид-2-ил)этил.

Предложен [1129] новый подход к прямому синтезу простых производных изотиазолопиридина. 1,2,5-Тиадиазол **1408** вступает в реакцию с активным диенофилом – 3,4-дегидропиридином (генерирован *in situ* из 3-(3,3-диметилтриазен-1-ил)пиридин-4-карбоновой кислоты **1409**), которая приводит через образование промежуточных бетаиновых циклоаддуктов к смеси 3-метилизотиазоло[4,5-*c*]пиридина **1410** и его [5,4-*c*]-изомера **1411**.

CO_2H, N=N–NMe$_2$, N — $t°$ → [N] — **1408** (Me, Me, N, S, N); MeCN, TFA (катализатор) кипяч., 24 ч →

1409

→ [Me, Me, N$^-$, N, S$^+$, N] — –MeCN → Me, N, S, N **1410** (15%); Me, N, S, N **1411** (13%)

Имеются данные о получении производных изотиазоло[5,4,3-*d*,*e*]хинолинов **1412** и минорных 5-*N*-оксидов **1413** в результате каскадной гетероциклизации сульфонамидов **1414** (R^1 = винил) в присутствии DBU и кислоты Льюиса [1165, 1166]. Трициклические сультамы **1412** под действием различных *C*-нуклеофилов претерпевают раскрытие изотиазольного кольца; в зависимости от строения реагента, вызывающего рециклизацию, конечными продуктами являются бензо[*i*, *j*][2,7]нафтиридины **1415** [1167] или производные пирроло[4,3,2-*d*,*e*]хинолина **1416** – структурные аналоги ряда морских алкалоидов [1168]. В последнем случае реакция осложняется протеканием побочного процесса *кине*-замещения сульфонамидной группы, что приводит к образованию хинолин-3-карбонитрилов **1417**.

NO_2 ... DBU, $MgCl_2$ / ДМСО, 20 °C, 24 ч

1414 → **1412** (41–64%) + **1413** (6–18%)

1412 — R^2CH_2Y, K_2CO_3 / ДМФА, 60–70 °C → [intermediate] → $-SO_2$ → **1415** (34–97%)

1412 — $Et_4N^+CN^-$, MeCN / кипяч. → [intermediate] → HCl, MeOH / кипяч. / $-SO_2$ → **1416** (61–75%); → **1417** (4–17%)

где R = Me, Bu^n, аллил, Bn; R^1 = CH=CH$_2$; R^2 = Ac, COOMe, Bz; R^3 = Me, OH, Ph; X = H, Cl, MeO; Y = COOMe, Ac, COOEt.

В близких к описанным выше условиях сульфонамиды **1414** (R = Ph) превращаются в бициклические *O*-силилированные оксимы **1418**, фотоциклизацией которых получены изотиазоло[5,4,3-*k*,*l*]акридины **1419** [1169]. В случае возникновения трудностей, связанных с выделением промежуточного производного оксима **1418**, циклизация может осуществляться одностадийно, но при этом выходы целевых продуктов резко снижаются с 68–88% до 22–25%. Рециклизация соединения **1419** (X = H, R = Me) под действием ацетоуксусного эфира **198** приводит к тетрациклическому диазину **1420** – интермедиату синтеза пиридоакридиновых морских алкалоидов.

NO_2 X R **1414** —*а*→ TBDMS-O N Ph X R **1418** —*б*→ N X R **1419** —*в*→ COOMe Me Me **1420** (45%)

(*а*) TBDMS-Cl, DBU, сухой MeCN, комнатная температура, 8 дней; (*б*) *h*ν (100–150 W), TBDMS-Cl, Et_3N, сухой MeCN, флуоренон, 2 дня; (*в*) $AcCH_2COOMe$ **198**, K_2CO_3, ДМФА, комнатная температура, 20 ч.

1.6.5. ИЗОТИАЗОЛО[5,4-c]ПИРИДИНЫ

В литературе за рассматриваемый период нам удалось обнаружить лишь единичные упоминания о синтезе представителей данного класса. Два различных подхода к построению изотиазоло[5,4-*c*]пиридиновой системы описаны в работе [1129]. Обработкой 3-меркаптоизоникотинонитрила **1421** 2 экв. метиллития получены соединения **1411**, очевидно, вследствие окислительной циклизации интермедиата **1422**.

CN N SH **1421** —2 экв. MeLi, ТГФ, Et_2O; 0 °C, комнатная температура, 12 ч→ [Me NLi N SLi] **1422** → Me N S N **1411** (30%)

Сультамы **1423** удалось выделить в результате внутримолекулярной циклоконденсации 3-(*трет*-бутиламиносульфонил)изоникотиновой кислоты (**1424**) [1170].

1424: Me_3CHN–SO_2, HOOC

$POCl_3$, 110 °C, 3 ч → **1423a** (R = Bu^t)

ПФК, 110 °C, 20 мин → **1423b** (R = H)

Возможность получения производных изотиазоло[5,4-*c*]пиридина также рассматривалась в связи с их предполагаемым использованием в качестве ингибиторов разрушения протеогликана [1130] и антиатеросклеротических средств [1137].

1.7. ДИТИОЛОПИРИДИНЫ

В данном разделе рассмотрены синтез и свойства соединений, производных пиридина, в которых пиридиновое кольцо непосредственно связано с фрагментом 1,2- или 1,3-дитиолана. На данный момент описаны производные следующих "родительских" структур с различными типами аннелирования (**А–Г**):

А	**Б**	**В**	**Г**
[3,4-b]	[3,4-c]	[4,5-b]	[4,5-c]

Все известные методы синтеза 1,2-дитиолопиридинов основаны на формировании дитиоланового фрагмента. 1,2-Дитиоло[3,4-*b*]пиридин-3-оны **1425** выделены с низкими выходами при попытке превратить 3-карбоксипиридин-2(1*H*)-тионы **1373** в соответствующие амиды последовательной обработкой тионилхлоридом и этилглицинатом [1151].

1373 (R = H, Me)

1) $SOCl_2$, CH_2Cl_2/Py, 0 °C; 2) $EtOOCCH_2NH_2 \cdot HCl$ → **1425a** (15%)

1) $SOCl_2$, ксилол, кипяч.; 2) $EtOOCCH_2NH_2 \cdot HCl$ → **1425b** (12%)

В 1982 году было описано превращение меркаптоникотиновой кислоты в циклический дисульфид **1426** [1171]; позже изучены некоторые свойства полученного продукта и ряда его производных [1166]. В частности, обработка соединения **1426** первичными аминами приводит к расщеплению S–S-связи и образованию тионов **1379** в виде равновесной смеси с меркаптотаутомером **1379a**; бициклические продукты **1380** и **1381** обнаружены в следовых количествах.

COOH, SH, N — P_4S_{10}, Py → **1426** (37%) — 1,2 экв. RNH_2, EtOH, кипяч., 30 мин–1 ч → **1381** (следы) + **1380** (следы) + **1379** ⇄ **1379a** (75–83%)

C(S)NHR, N—R, NR, SH

где R = Pr, Bu, C_5H_{11}, C_6H_{13}, Bh, $(CH_2)_2Ph$, $(CH_2)_3Ph$.

Химия дитиолохинолин-1-тионов **1427**, синтезированных ранее сульфуризацией производных хинолина **1428** [1172], интенсивно изучалась в течение нескольких последующих лет. Так, были исследованы реакции нитрования, протекающие, в зависимости от влияния заместителей, в *орто-* или *пара*-положения относительно атома азота [1173]. Описано взаимодействие тионов **1427** с арилизоцианатами, приводящее к образованию замещенных мочевин [1174]. В ряде работ рассмотрены реакции *N*-ацилирования дитиолохинолинтионов под действием хлорацетилхлорида и различные превращения полученных α-хлорацетамидов [1175–1177]. В результате обработки дитиолохинолинов **1427** оксалилхлоридом выделены продукты спонтанной циклоконденсации – представители новой гетероциклической системы, [1,2]-дитиоло[3,4-*c*]пирроло[3,2,1-*i*, *j*]хинолина **1429** [1178].

1428 (R[1], Me, Me, Me, R) — *а*, (*б*) → **1427** (45–55%) — *в*, R = H → **1429** (60–80%)

где R = H, Me, Ac, Bz; R¹ = H, Me, MeO, EtO.(*а*) S_8, 210–220 °C, 40–60 мин; (*б*) S_8, 1,2,4-$Cl_3C_6H_3$, кипяч., 6–10 ч; (*в*) $(COCl)_2$, толуол, кипяч.

Тионы **1427** метилируются MeI по атому серы тиокарбонильной группы с образованием солей 1,2-дитиолия **1430**, которые легко вступают в реакции нуклеофильного замещения с метиленактивными соединениями с образованием продуктов конденсации **1431** [1179].

1427 (R = H) —MeI, Me_2CO→ **1430** —*а*, –MeSH→ **1431** (38–73%)

где (*а*) XCH_2Y, AcOH или Pr^iOH, Pip, кипяч., 4–6 ч. R¹ = H, Me; X, Y = электроноакцепторная группа.

Различные диполярофилы ацетиленового ряда реагируют с тионами **1427** при нагревании по механизму 1,3-диполярного циклоприсоединения: при соотношении реагентов 1 : 1 выделены производные 1′, 3′-дитиолилиден-2′-хинолин-3-тиона **1432**, при избытке алкина (2 : 1) конечными продуктами являются спиросочлененные тиопиранохинолины **1433** [1174–1176, 1180–1182]. Некоторые из полученных результатов нашли отражение в диссертационной работе [1183].

1427 —1 экв. $R^2C{\equiv}CR^3$, $HCCl_3$ или PhMe, кипяч.→ **1432**

1427 —2 экв. $R^2C{\equiv}CR^3$, PhMe, кипяч.→ **1433**

1432 —1 экв. $R^2C{\equiv}CR^3$, PhMe, кипяч.→ **1433**

где R = H, Me, Ac C(O)NHAr; R^1 = H, Me, OMe; один из $R^{2,3}$ = Ph, COOMe, COOEt, COOH; другой – H, Ph, COOMe, COOEt.

Представляет интерес тот факт, что в результате взаимодействия дитиолохинолинов **1427** с этилпропиолатом в более жестких условиях (длительное кипячение в ксилоле) вместо тионов типа **1432** образуются производные 1,6,6а (λ^4)-тритиапенталена **1434**. Эти соединения также получены при нагревании хинолин-3-тионов **1432** [1182].

HC≡CCOOEt, $HCCl_3$, кипяч., 20 ч; **1427**; HC≡CCOOEt, ксилол, кипяч., 50 ч; ксилол, кипяч., 20 ч

1432 (65–67%) **1434** (48–53%)

где R = H; R^1 = H, Me; один из $R^{2,3}$ = COOEt, другой H.

Изучены ретро-реакции **1432** → **1427**, протекающие под действием различных N-нуклеофилов – первичных или вторичных аминов [1184].

Общим методом синтеза 1,3-дитиолопиридинов является взаимодействие *орто*-дигалогенопиридинов с рядом *S*, *S*-динуклеофилов. К факторам, благоприятствующим успешному протеканию процесса нуклеофильного замещения, в первую очередь, следует отнести наличие электроноакцепторного заместителя в пиридиновом кольце. 2,3-Дифтор-5-трифторметилпиридин (**1435**) реагирует с 1,1-этендитиолатом **1436** с образованием дитиолопиридина **1437**, который обладает широким спектром бактерицидной, антивирусной и фунгицидной активности [1185].

ДМСО, 80 °C, 24 ч

1435 **1436** **1437** (16%)

2,3,5,6-Тетрахлорпиридины **1438** под действием *N*, *N*-диметилдитиокарбамата натрия превращаются в соединения **1439**, циклизацией которых при нагревании были получены смеси 1,3-дитиоло[4,5-*b*]пиридинов 1440 с *бис*-1,3-дитиоло[4,5-*b* : 4′,5′-*e*]пиридинами **1441**. В случае **1438** (R = CN) изначальное проведение реакции в жестких условиях избавляет от необходимости выделять промежуточный моноциклический продукт [1186, 1187].

где (*а*) R = CN; 2 экв. $Me_2NC(S)SNa \cdot 2H_2O$, Me_2CO, 3 ч, 85%; (*б*) R = CF_3; 2 экв. $Me_2NC(S)SNa \cdot 2H_2O$, Me_2CO, 6 ч, кипяч.; (*в*) R = CN; Me_2CO, 10 ч, кипяч.; (*г*) R = CF_3; H_2O, *t*°.

Изомерные структурам **1438** тетрахлорпиридины **1442** в аналогичных условиях региоселективно образуют 1,3-дитиоло[4,5-*c*]пиридины **1443** [*1186–1188*].

где R = CN, CF_3, CCl_3, COOEt.

Предполагается, что механизм описанных выше превращений включает стадии нуклеофильного замещения одного из атомов галогена, последующей внутримолекулярной циклоконденсации и гидролиза иминиевой соли. Тем не менее, при попытке циклизации замещенного изоникотинонитрила **1444** вместо конденсированного с пиридиновым ядром 1,3-дитиолана неожиданно был получен продукт экструзии сероуглерода **1445**. Такой результат трудно объяснить с позиций предложенной выше интерпретации сущности реакционного процесса [1189].

1444 → (Me_2CO или PhH, кипяч., 15 мин) → **1445** (31%)

Взаимодействие тетрахлорпроизводного пиколинонитрила **1442** (R = CN) с изопропилтритиокарбонатом калия протекает неоднозначно и ведет к образованию смеси четырех соединений (**1446–1449**). Источником этоксигруппы служит, очевидно, примесь этилата калия в исходной соли [1190].

1442 (R = CN) → ($KSC(S)SPr^i$; MeCN, комнатная температура, 5 ч) → $(Pr^iS)_2CS$ **1446** + **1447** + **1448** + **1449**

При обработке пиридина **1450** этилксантогенатом калия также выделен циклический тритиокарбонат **1449** наряду с 1,3-дитиолопиридином **1451** [1191]. Введение в эту реакцию нитрила **1442** (R = CN) приводит к сложной смеси продуктов, среди которых обнаружены все три соединения **1449–1451**.

Альтернативный способ получения производных дитиоло[4,5-*c*]пиридина заключается в промотируемом кислотой взаимодействии 3-(1-алкенилтио)-4-хинолинов **1452** с тиомочевиной в кипящем этаноле [1192]. Реакция, очевидно, протекает через стадии образования изотиурониевой соли **1453** и хинолин-4(1*H*)-тиона **1454**, что было подтверждено данными встречного синтеза. Выхóды конечных продуктов, [1,3]дитиоло[4,5-*c*]хинолинов **1455**, в заметной степени зависят от строения алкенильного фрагмента.

где R-R^2 = H, Me.

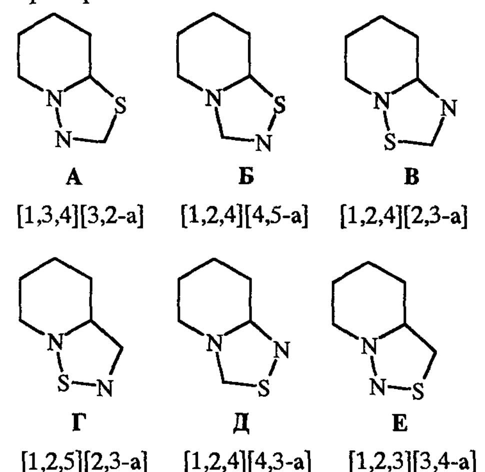
Хинолины **1452** и **1454** могут быть подвергнуты циклизации в основной среде в виде соответствующих тиолатов натрия **1456**, однако в этом случае преобладающим направлением реакции становится образование дитиинохинолинов **1457** [1193]. Увеличение степени разветвленности *S*-(1-алкенильной) группы снижает выход последних и в целом благоприятствует протеканию конкурирующего процесса, приводящего к дитиолохинолинам **1455**.

1454 —*а*→ 1456; 1452 —*б, в*→ 1456; 1456 —*г*→ 1455 (0–39%) + 1457 (25–90%)

где R–R² = H, Me. (*а*) 2% NaOH, H_2O, EtOH; (*б*) $(NH_2)_2CS$, EtOH, HCl, 40–45 °C; (*в*) 2% NaOH; (*г*) H_2O–EtOH, кипяч., 72 ч.

1.8. ТИАДИАЗОЛОПИРИДИНЫ

Среди различным образом конденсированных тиадиазолопиридинов в литературе наиболее широко представлены соединения с [*а*]-типом аннелирования. Из шести возможных изомерных структур (**А**–**Е**) только первые четыре привлекли наибольшее внимание исследователей.



В ряду 1,3,4-тиадиазоло[3,2-*а*]хинолинов обнаружены бактерицидные препараты [1194], производные 1,2,4-тиадиазоло[4,5-*а*]пиридина использованы в синтезе замещенных (пирид-2-ил)сульфонилмочевин – известных гербицидов [1195]. Частично гидрированные 1,2.5-тиадиазоло[4,3,2-*i*, *j*]хино-

лины, аннелированные аналоги структуры **Г**, обладают сродством к 5-HT_{2a}-рецепторам и, таким образом, являются антагонистами серотонина [1196, 1197].

В настоящее время общий метод синтеза 1,3,4-тиадиазоло[3,2-*a*]пиридинов отсутствует, известен лишь ряд частных методик, позволяющих получать отдельные представители данного класса соединений. Так, взаимодействие 5-фенил-2-цианометил-1,3,4-тиадиазола (**1458**) с β-кетоэфиром **198** приводит к образованию конденсированного пиридин-2-она **1459** с практически количественным выходом [947].

$AcCH_2COOEt$ (**198**), 2 экв. $AcONH_4$, 150 °C

1458 → **1459** (96%)

В результате промотируемой сильным основанием гетероциклизации иминов пиридиния **1460** образуются новые бициклические мезоионные продукты **1461** [1198].

Bu^tOK, EtOH, 60–80 °C, 3 ч

1460 → **1461** (12–28%)

где R–R^3 = H, Me.

Функционально замещенный гидразид **1462** при обработке сероуглеродом в щелочной среде подвергается каскадной гетероциклизации в тиадиазолопиридин **1463** [1199].

CS_2, KOH

1462 → **1463**

где Ar = 4-ClC_6H_4.

Конечными продуктами реакции 2-амино-5-этилтио-1,3,4-тиадиазола (**1464**) с гидрохлоридами 3-(диметиламино)пропиофенона **1092** являются не ожидаемые производные пиримидина **1465**, а соединения **1466** [1200].

где Ar = Ph, 4-$MeOC_6H_4$, 4-ClC_6H_4, 4-BrC_6H_4, 4-$NO_2C_6H_4$.

Р. Хьюсген и сотрудники обнаружили, что тиадиазолоизохинолины **1467** – циклоаддукты, образующиеся из CS_2 и изохинолиний-*N*-арилимидов **1468** в присутствии основания, представляют собой удобные синтоны для реакций 1,3-диполярного циклоприсоединения [1201–1204]. Указанные аддукты можно выделить в индивидуальном виде, однако в растворе они существуют в мобильном равновесии с исходными реагентами, являясь, таким образом, нейтральным источником арилимидов **1468**. Взаимодействие таких "скрытых" 1,3-диполярных соединений **1467** с норборненом **1163** стереоселективно приводит к полициклическому продукту **1469** [1203], в то время как реакция с 1-(диэтиламино)пропином **1353** завершается образованием смеси пиразолоизохинолина **1470** и конденсированного тиадиазола **1471** [1204]. Выход последнего возрастает с увеличением концентрации сероуглерода.

где Ar = Ph, 4-MeC_6H_4.

Согласно патентным данным [1195], *N,N'*-дизамещенный карбамид **1472** (R = Bu) под действием фосгена с высоким выходом превращается в цвиттер-ионный продукт **1473**. Это производное 1,2,4-тиадиазоло[4,5-*a*]пиридина также может быть получено в одну стадию из пиридин-2-сульфонамида **1474**. Реакция соединения **1473** и его аналогов с первичными аминами пиримидинового или 1,3,5-триазинового ряда лежит в основе одного из методов синтеза известных гербицидов (пиридин-2-ил)сульфонилмочевин.

1472 (R = Bu) → $C(O)Cl_2$, PhCl, 70–120 °C, 92% → **1473**

1474 → 1) BuNCO, DABCO, PhCl, кипяч., 20 мин; 2) $C(O)Cl_2$, кипяч., 1 ч; 86% → **1473**

В качестве исходных реагентов для получения производных 1,2,4-тиадиазоло[2,3-*a*]пиридина представляют интерес различные *N*-(пирид-2-ил)тиомочевины. Например, конденсированный тиадиазолий-бромид **1475** с успехом синтезирован окислением *N*-(тиокарбамоил)лактамимина **1476** [1205].

1476 → Br_2, AcOH → **1475**

В результате внутримолекулярной окислительной циклизации тиомочевин **1477** получены хлориды тиадиазолопиридиния **1478** [1086, 1206]. Такие соли обладают повышенной реакционной способностью по отношению к разнообразным электрофилам [1206, 1207]. В частности, реакцией с нитрилами или метилизоцианатом получены замещенные 5-имино-1,2,4-тиадиазолины **1479** и 5-имино-1,2,4-тиадиазолидин-3-оны **1480**; взаимодействие с ацетоном приводит к смеси Δ^4-тиазолина **1481**, тиомочевины **1477** и основания Гектора **1482**.

где R = H, Me, Et, Bn; R^1 = H, Me; R^2 = Me, Ph; Het = 2-пиридил.

3-(2-Пиридилимино)-3*H*-1,2,4-тиадиазоло[4,3-*a*]пиридин (**1483**) метилируется реагентом Меервейна ($Me_3O^+BF_4^-$) по атому N(1) с образованием соответствующего тетрафторбората [1208]. Данные РСА свидетельствуют о заметном уменьшении длины связи S...N(Py) в молекуле метилированного продукта по сравнению с исходным (соответственно 2,19 Å и 2,61 Å); расчет энергии связи по уравнению Хаггинса дает значение 6 ккал/моль (слабая ковалентная связь), что дает основание отображать строение продукта реакции в виде канонических форм **1484**.

где (*a*) $Me_3O^+BF_4^-$, CH_2Cl_2, 5 °C, 12 ч, 66%.

Полупродукт синтеза модуляторов рецепторов серотонина, частично гидрированный 1,2,5-тиадиазоло[4,3,2-*ij*]хинолин **1485**, синтезирован двумя способами: из 8-амино-1,2,3,4-тетрагидрохинолина **1486** [1209] или сульфодиамида **1487** [1197а].

(NH$_2$)$_2$SO$_2$, 155–60 °C, 2 ч, 64,5% (**1486** → **1485**); 130 °C, 3 ч (**1487** → **1485**)

1486 **1487** **1485**

где NRR[1] – пирролидинил.

Противомикробная активность обнаружена у некоторых соединений ряда 1,2,3-тиадиазоло[4,5-*b*]пиридина и 1,2,3-тиадиазоло[5,4-*c*]пиридина [1210], последние также входят в состав синергических фунгицидных препаратов на основе триазолов [1211].

Соединение **1488** с [4,5-*b*]-типом аннелирования является продуктом диазотирования дисульфида **1489** изоамилнитритом в кислой среде. В результате циклизации подобного типа пиколинамид **1490** превращается в [*c*]-конденсированный тиадиазол **1491** [1210].

i-C$_5$H$_{11}$ONO, TFA, DME, 50 °C

1489 **1488** (26%)

1) TFA, AcOH, DME, –25 °C
2) *i*-C$_5$H$_{11}$ONO, –25°...12 °C

1490 **1491** (85%)

Замещенные 4,5,6,7-тетрагидро-1,2,3-тиадиазоло[5,4-*c*]пиридины **1492** синтезированы с умеренными выходами циклоконденсацией семикарбазо-

нов пиперидин-4-онов **1493** с тионилхлоридом по Харду–Моури [1212]. Позже было показано, что введение в эту реакцию гидразонов **1494** ведет к образованию аналогичного продукта **1495** [1213].

NNHC(O)NH$_2$ | $SOCl_2$, CH_2Cl_2, комнатная температура

1493 → **1492** (42–48%)

1494 → ($SOCl_2$) → **1495**

где R = H, Me, Et, Pr; R^1 = H, Ph, Ts; Ar = Ph, 4-MeC_6H_4, 4-$MeOC_6H_4$, 4-ClC_6H_4.

Производные 1,2,3-тиадиазоло[4,5-*c*]пиридина **1496** были получены в результате взаимодействия 1,2,3-тиадиазолов **1497** с натриевыми солями метиленактивных соединений [1214].

1497 → (XCHNaY) → **1496**

где R = OEt, NH_2, NHMe, NHAr; R^1 = H, Me, Ar; R^2 = OH, NH_2; Hal = Cl, Br; X = CN, COOEt; Y = CN, COOEt, $CONH_2$.

1.9. ДРУГИЕ ПИРИДИНЫ, АННЕЛИРОВАННЫЕ С ПЯТИЧЛЕННЫМ *S*-СОДЕРЖАЩИМ ЦИКЛОМ

В данном разделе проанализирована информация о содержащих серу конденсированных пиридинах, не относящихся ни к одному из рассмотренных выше классов. Показано [1170], что высокотемпературная внутримолекулярная циклоконденсация изомерных 2- и 4-сульфамоилпиридинов **1498**, **1499** приводит к аннелированным с пиридиновым ядром 1,2-оксатиолам **1500** и **1501**.

1498 → (*a*) → **1500** (45%)

1499 → (*a*) → **1501** (45%)

где (*а*) 210 °C, Ar, 20 ч; X = CH_2, O, связь.

Производное 1,3-оксатиоло[4,5-*b*]пиридина – устойчивый цвиттер-ионный спиро-комплекс Мейзенгеймера **1502**, выделен в результате реакции 3-гидрокси-*N*-метилпиридин-2(1*H*)-тиона (**1503**, R = Me) с замещенным кумарином **1504** [1215a].

1503 (R = Me) + **1504** → (CH_2Cl_2, Et_3N, 1 ч) → **1502** (67%)

Обработка тиона **1503** (R = H) *N*,*N'*-карбонилдиимидазолом приводит к образованию циклического тиокарбоната **1505**, который является эффективным реагентом для превращения первичных и вторичных аминов в мочевины несимметричного строения, что можно проиллюстрировать схемой синтеза *N'*-аллил-*N*-фенилмочевины **1506** [1215b].

1503 (R = H) + (имидазолил)$_2$C(O) → (*а*) → **1505** (90%) → (*б*) → [интермедиат] → (*в*) → **1506**

где (*а*) имидазолод натрия, ТГФ, комнатная температура; (*б*) $PhNH_2$, C_6H_{12}, комнатная температура; (*в*) аллиламин.

Взаимодействие 3-R-тио-4-хлорхинолинов **1507** с селеномочевиной лежит в основе метода синтеза 1,3-тиаселеноло[5,4-*c*]хинолинов **1508** [1216].

$(NH_2)_2CSe$, EtOH, кипяч.

1507

a) R = CH_2Cl

b) R = $CH{=}CH_2$

1508

a) R^1 = H, 86%

b) R^1 = Me, 83%

Сульфоксид **1509** – продукт окисления пиридо[1,3]тиазина **1510**, под действием облучения подвергается фотохимической перегруппировке с образованием конденсированного 2,1,4-оксатиазолидина **1511** [60].

MCPBA, $HCCl_3$; диоксан, *hv*

1510 **1509** **1511**

Циклоконденсацией β-аминоспиртов **1512** с сульфурилхлоридом получены 1,2,3-оксатиазолидины **1513** – полупродукты синтеза циклических аминов с потенциальным симпатомиметическим и гипотензивным действием [1217].

SO_2Cl_2, CH_2Cl_2

1512 **1513**

где R-R^2 = H, Alk; *n* = 1, 2.

Трициклическая система **1514**, содержащая гипервалентную серу, синтезирована обработкой 1,2-дитиола **1515** бромом; использование ДДХ в качестве окислителя количественно приводит к *бис*-производному **1516** [1218].

Br$_2$, CH$_2$Cl$_2$ → **1514** (42%)

ДДХ, MeCN → **1516** (100%)

1515

где R – 2-пиридил.

Конденсированный тетраазатиапентален **1517** удалось получить в результате взаимодействия изотиоцианата **1518** с 4,6-диметил-2-(метиламино)пиримидином (**1519**) и последующего окисления образовавшейся тиомочевины **1520** *N*-хлорсукцинимидом [1219].

1518 + **1519** → **1520** → 1) NCS, 2) KI → **1517**

где NCS – *N*-хлорсукцинимид.

Глава 2

ПИРИДИНЫ, АННЕЛИРОВАННЫЕ С ДРУГИМИ *S*-СОДЕРЖАЩИМИ ЦИКЛАМИ

Для полноты картины современного состояния химии пиридинов, конденсированных с другими S-содержащими гетероциклами, авторам представляется целесообразным в рамках данной монографии проанализировать работы, в которых описывается синтез и свойства пиридинов, аннелированных как с большими по размеру гетероциклами (шести-, семи- и восьмичленными), так и меньшими (трех и четырехчленными), а также содержащими серу в мостиковом фрагменте и спиросочлененные гетероциклические системы.

2.1. ТИОПИРАНОПИРИДИНЫ

Информация последних лет по синтезу тиопиранопиридинов появлялась в различных обзорных работах и монографиях в виде немногочисленных частных примеров [16, 35, 44]. Из возможных восьми изомерных структур особое внимание привлекают структуры (**А–Г**), в которых атом серы непосредственно связан с пиридиновым ядром.

А [2,3-b] **Б** [3,2-b] **В** [2,3-c] **Г** [3,2-c]

2.1.1. ТИОПИРАНО[2,3-b]ПИРИДИНЫ

Среди представителей этого класса гетероциклов обнаружены соединения с бактерицидным [1220], противоопухолевым [1221, 1222] и антипролиферационным [1223] действием, селективные блокаторы β_2-рецепторов с потенциальной антигипертензивной активностью [1224].

Большая часть подходов к синтезу тиопирано[2,3-*b*]пиридинового каракаса предполагает построение тиопиранового цикла; для этого чаще всего используется внутримолекулярная циклоконденсация производных 2-меркаптоникотиновой кислоты. Так, обработка 4-метил-2-(фенилтио)никотиновой кислоты (**1521**) полифосфорной кислотой приводит к [1]бензотиопирано[2,3-*b*]пиридин-5-ону **1522** [1225].

1521 —ПФК→ **1522**

Пиридо[3′,2′:5, 6]тиопирано[4,3,2-*c*,*d*]индазолы **1523** и **1524**, потенциальные интеркаляторы и противоопухолевые препараты, синтезированы путем циклизации 2-(арилтио)никотиновых кислот **1525** и последующим гидразинолизом промежуточных 4-азатиоксантонов **1526** [1221, 1222, 1226, 1227]. Оптимальным конденсирующим агентом для превращения кислот **1525** в азатиоксантоны **1526** является олеум (18–24% SO_3 в H_2SO_4), позволяющий выделять целевые продукты с выходами, близкими к количественным. Альтернативные способы конденсации основаны на использовании смеси силильных эфиров ПФК (PPSE) с P_2O_5 [1221, 1222], а также на трансформации никотиновых кислот в хлорангидриды кипячением в $SOCl_2$ и последующей реакции внутримолекулярного ацилирования Фриделя–Крафтса в присутствии $AlCl_3$ [1221, 1222, 1226].

где R = NO_2, Cl; R^1 = Me, $(CH_2)_2OH$, $(CH_2)_2NMe_2$; Hal = F, Cl. (*а*) 18–24% SO_3 в H_2SO_4, 120–130 °C, 1,25–1,5 ч, 89%-количественный; (*б*) NH_2NHR^1, ДМФА, комнатная температура; (*в*) Py, 60 °C, 60 ч; (*г*) $NH_2N(Boc)Me$, Py, N_2, *t*°, 20 ч; (*д*) TFA, CH_2Cl_2, N_2, комнатная температура, 11 ч, 61%.

Единственным продуктом циклизации 3-(пирид-2-илтио)индолов **1527** под действием ПФК или полифосфатного эфира является соединение, которому было приписано строение пиридо[3′,2′:5, 6]тиопирано[2,3-*b*]индола **1528** [1228]. По мнению авторов, такой необычный результат объясняется первоначальной перегруппировкой исходных 3-индолилсульфидов в региоизомерные 2-индолилсульфиды в условиях синтеза. К сожалению, детали механизма этого интересного превращения в оригинальной работе не обсуждаются.

где (*а*) R = H или Me, ПФК, 90–110 °C, 1,5 ч, 68–92%; (*б*) R = H, PPE, $HCCl_3$, комнатная температура, 28 ч, 42%.

Предложен метод синтеза ранее неизвестных 2,8-дизамещенных пиридо[2',3':2,3]тиопирано[4,3-*b*]индолов **1529**, основанный на циклизации дикарбоновой кислоты **1530** в конденсированное производное тиопиран-4-она **1531** с последующим аннелированием по Фишеру [1229].

где R = H или Me; R^1 = H, F, Cl, MeO. (*а*) 2 экв. AcONa, Ac_2O, кипяч., 1,5 ч; (*б*) 4-$R^1C_6H_4NHNH_2 \cdot HCl$, EtOH, кипяч., 1–8 ч, 30–97%; (*в*) EtOH, 12% HCl, кипяч., 12 ч, 38–80%.

Соединения **1531** использованы в качестве исходных субстратов в синтезе производных пиразоло[3',4':4, 5]тиопирано[2,3-*b*]пиридина **1532** и пиридо[3',2':5,6]тиопирано[4,3-*d*]пиримидина **1533** [1223].

где R = H, Me; R^1 = H, Ar; R^2 = Me, Ph, $N(Me)CH_2CO_2H$. (*а*) HCO_2Et, MeONa, PhMe, 24 ч; HCl; (*б*) $R^1NHNH_2 \cdot HCl$, EtOH, кипяч., 18–58%; (*в*) $Me_2NCH(OMe)_2$, PhMe, кипяч., 6–16 ч, 73,5–76%; (*г*) $HN{=}C(R_2)NH_2 \cdot HCl$, EtONa, EtOH, кипяч., 4–6 ч, 44–91%.

Обработка тетрагидропиридин-6-тиолатов **37** малононитрилом **134a** или его димером **243** в кипящем этаноле приводит к образованию продуктов каскадной гетероциклизации – пиридо[2′,3′:2,3]тиопирано[4,5-*b*]пиридинов **1534** [459–461].

R, R^1, CN, O, N, H, S^-, BH^+ — *а* или *б* → R, NH_2, N, CN, NH_2, O, N, H, S, NH

37 **1534**

где R = Ph, 4-$MeOC_6H_4$, 2-ClC_6H_4, 3,4-$(MeO)_2C_6H_3$; R^1 = H; B–*N*-метилморфолин. (*а*) 3 экв. $H_2C(CN)_2$ (**134a**), EtOH, кипяч., 25 ч, 25–29%; (*б*) 1,5 экв. $NCCH_2C(NH_2){=}C(CN)_2$ (**243**), EtOH, кипяч., 15 ч, 40–53%.

4-Оксо-4*H*-тиопирано[2,3-*b*]пиридины **1535** получены в ходе реакции дитиокарбоксилирования 3-ацил-2-хлорпиридинов **1536** сероуглеродом в присутствии NaH [1230a].

O, R, N, Cl — CS_2, NaH / ДМСО, 60–70 °C → O, R, N, S, SMe

1536 **1535** (50–58%)

где R = H, Me.

Осуществлен [1230b] синтез серусодержащих изостеров налидиксовой кислоты. Взаимодействие пиридин-2(1*H*)-тионов **1537** и аддукта диметилсульфата с ДМФА приводит, наряду с образованием значительных количеств продуктов метилирования **1538**, к *трет*-бутиловым эфирам 4-оксо-4*H*-тиопирано[2,3-*b*]пиридин-3-карбоновых кислот **1539**. Полученные гидролизом последних соответствующие карбоновые кислоты не обладают антибактериальной активностью.

O, R^1, R, N, H, S — Me_2SO_4–ДМФА →

1537

1538

1539 (40–50%)

где R = H, Me, Ph; $R^1 = CH_2CO_2Bu^t$.

Удобными предшественниками для получения тиопираноазинов служат различные производные 2-меркаптопиридин-3-карбальдегида. В результате кислотно-катализируемой циклоконденсации оксазолидинов **1540** с 3-формилхинолином **1541** (R = SH) с высокими выходами были выделены спиросочлененные тиопиранохинолины **1542** [1231].

AcOH, $HClO_4$, кипяч.

1540a,b

1541

1542a,b (72–79%)

где R = SH; R^1 = H; X = **a**) O; **b**) S.

Оксимы **1543** под действием различных окислителей превращаются в нитрилоксиды, которые *in situ* спонтанно вступают в реакцию 1,3-диполярного циклоприсоединения с образованием изооксазоло[3′,4′:4,5]тиопирано[2,3-*b*]хинолинов **1544** [1232].

а или *б*, или *в*

1543

1544

где R = H, Me, Cl. (*а*) 5% водный NaClO, $HCCl_3$, 0 °C; комнатная температура, 81–86%; (*б*) хлорамин Т, $HCCl_3$, 0 °C; комнатная температура, 4 ч, 89%; (*в*) $Hg(OAc)_2$, абс. EtOH, комнатная температура, 5 ч, 87%.

Авторами работы [1233] предложен интересный подход к синтезу поликонденсированных тиопиранов. Из 2-(*трет*-бутилтио)пиридин-3-карбальдегида **1545** в несколько стадий получен 7-тиа-3,4,6,8-тетраазабенз[*d,e*]антрацен **1546**; этот тетрациклический продукт охарактеризован только методом масс-спектрометрии, так как все попытки выделить его в индивидуальном виде были безуспешны.

1545 —*а*→ —*б*→ —*в*→ —*г*→ **1546**

где NpS = (2-нитрофенил)сульфенил. (*а*) 2 экв. $H_2C(CN)_2$ (**134а**), 3 экв. EtONa, абс. EtOH, комнатная температура, 12 ч, 37–45%; (*б*) ClNpS, AcOH, комнатная температура, 3 ч, 85–90%; (*в*) $NaBH_4$, $HCCl_3$–MeOH, 1 ч, 76%; (*г*) $Cl_2C=NMe_2^+C^-$.

Другой оригинальный метод получения конденсированных тиопиранов основан на реакции внутримолекулярного алкилирования 3-(3-гидроксибутил)-2-меркаптохинолинов **1547**, приводящей с высокими выходами к соединениям **1548** [1234].

1547 —ПФК, 100 °C, 3 ч→ **1548** (80–90%)

где **1547**: R = 6-Me, 8-Me, 6-MeO, 8-MeO.

Показана [1235] возможность одновременного построения пиридинового и аннелированного с ним тиопиранового циклов с использованием "*one-pot*" подхода. Рециклизацией 4-фенил-1,2-дитиол-3-тиона **1549** под действи-

ем метиленактивного нитрила **1550** в основной среде получен бициклический продукт **1551**.

1549 **1550** **1551**

EtOH, Pip, кипяч.

Известен ряд реакций тиопиранопиридинов, которые приводят к поликонденсированным системам. Так, например, из 6-амино-5*H*-[1]бензотиопирано[2,3-*b*]пиридин-5-она (**1552**) в несколько стадий получен ранее неизвестный пиридо[3',2':5,6]тиопирано[4,3,2-*d*, *e*]хинолин (1553) [**1236**]. Соединение **1552** и его изомеры по положению аминогруппы в условиях реакции Скраупа превращаются в региоизомерные производные пиридотиопиранохинолина [1237].

1552

1553

где (*а*) $H_2C(CO_2Et)$ (**209**), кипяч.; (*б*) EtONa, EtOH, кипяч., 80%; (*в*) 5% NaOH, кипяч., 6 ч; HCl, 92%; (*г*) 300 °C, 90%; (*д*) PBr_5, 130 °C, 1 ч, 88%; (*е*) 5% Pd/C, H_2, AcONa, AcOH, 60 °C, 1 ч, 85%.

Среди представителей тиопиранопиридинов с [3,2-*b*]-типом аннелирования обнаружены противоопухолевые [1221, 1222] и антинеопластические агенты [1238, 1239], бактерициды [1238–1240], иммуносупрессанты [1241, 1242], препараты, проявившие высокую цитотоксичность относительно линий раковых клеток [1243, 1244], а также модуляторы Ca^{2+}- и Ca-зависимых K^{+}-каналов с противоастматическим, бронхиолитическим, кардиотоническим и другими видами действия [529, 530, 1245, 1246].

Наиболее общим способом построения тиопирано[3,2-*b*]пиридиновой системы является модифицированный синтез Ганча. Согласно типичной процедуре, смесь енаминоэфира **643**, циклического β-кетосульфона **646** ($n = 2$) и ароматического альдегида выдерживают несколько часов в этаноле или метаноле. В случае проведения реакции при температуре кипения растворителя конечными продуктами являются конденсированные дигидропиридины **648** ($n = 2$), в то время как в более мягких условиях (20 °C) удается выделить интермедиаты – соединения **647** ($n = 2$). Последние легко дегидратируются при нагревании в толуоле [530, 584, 1245].

ArCHO + COOR / Me / NH_2 — MeOH или EtOH; кипяч. или комнатная температура → **648** / **647**

PhMe кипяч., 24 ч, $-H_2O$

646 ($n = 2$) **643** **648** **647**

где R = Me, Et, Pr^i и др.; R^1 = H; $n = 2$.

В данную реакцию с успехом был введен енаминокетон **649**, что позволило получить биологически активные трициклические продукты **650** ($n = 2$) [1246]. Использование вместо енаминоэфиров цианотиоацетамида **70** в присутствии основания приводит к образованию производных тетрагидропиридина **1554** [583b].

ArCHO + **649** — EtOH, кипяч., 24 ч → **650**

646 ($n = 2$) **649** **650** ($n = 2$, X = CH_2)

646 (n = 2) 70 1554

Конденсация β-кетосульфида **651** (n = 2) с изатовыми ангидридами **652** является удобным подходом к синтезу тиопирано[3,2-*b*]хинолинов **653** (n = 2) [586]. В результате окисления полученных соединений были выделены сульфоксиды и сульфоны **1555** – циклические аналоги вазодилатора BTS 49465, "флозехинана".

651 (n = 2) 652 653

1555

где R = Me, Bn; R^1 = H; n = 2, m = 1, 2. (*а*) LDA или $(Me_3Si)_2NLi$, N_2, ТГФ, гексан, –70 °С, 30 мин., 47–72%; (*б*) m = 1; MCPBA (1 экв.), CH_2Cl_2, N_2, –30 °С до комнатной температуры, 58–82%; (*в*) m = 2; MCPBA (2,2 экв.), CH_2Cl_2, N_2, комнатная температура, 2 ч, 27–63%.

Обработка 2-ацетил-3-хлорпиридина (**1556**) сероуглеродом в присутствии сильного основания приводит к образованию тиопирано[3,2-*b*]пиридина **1557** [1220а].

1556 1557 (77%)

Многостадийный синтез биологически активного производного бензо[5, 6]тиопирано[2,3,4-*i,j*]хинолизина **1558** осуществляется путем последовательного формирования тиопиранового и пиридинового колец, исходя из соединения **1559**, как это показано ниже [1238, 1239].

1559

1558 (R = морфолиния)

где (*а*) K_2CO_3, DMA, *t*°; (*б*) BuLi, ТГФ, $(EtO)CH{=}C(CO_2Et)_2$ (**164**), –78 °C → комнатная температура; (*в*) Pip, AcOH, EtOH, кипяч.; (*г*) LiOH, H_2O, ТГФ, кипяч.

Исходя из конденсированных производных тиопирана **1560, 1561** и *о*-аминобензальдегида **265**, в условиях реакции Фридлендера синтезированы полициклические структуры **1562** и **1563** [1240, 1247].

265 (R = H)

1560

1562 (88%)

265 (R = H)

1561

1563

Образование тиопирано[3,2-*b*]пиридинов наблюдается при взаимодействии производных тиопиран-3-она с изатинами по Пфитцингеру [1240–1242, 1247, 1248]. В качестве примера можно привести конденсацию 7-фенилизотиохроман-4-она (**1564**) с 5-фторизатином (**1565**), в результате которой образуется соединение **1566** [1241, 1242].

1) NaOH, EtOH–H_2O кипяч., 24 ч
2) H_2O, AcOH, pH 5

1564 **1565**

1566 (52%)

2.1.3. ТИОПИРАНО[2,3-*c*]ПИРИДИНЫ

Согласно патентным данным [1222, 1249], конденсированные производные тиопирано[2,3-*c*]пиридина, пиридо[4′,3′:5,6]тиопирано[4,3,2-*cd*]индазолы **1567**, являются ингибиторами роста опухолевых клеток. Препаративный метод синтеза этих соединений заключается в циклизации 3-замещенной изоникотиновой кислоты **1568** и обработке полученного [1]бензотиопирано[2,3-*c*]пиридина **1569** замещенными гидразинами [1222, 1227b].

1568 *а, б* или *в* **1569** *г* **1567**

где R = $(CH_2)_2NMe_2$. (а) $SOCl_2$, кипяч., 1,5 ч; (*б*) $AlCl_3$, $PhNO_2$, 80–90 °C, 15 ч; (*в*) 18–24% SO_3 в H_2SO_4, комнатная температура, 17%; (*г*) ДМФА, $RNHNH_2$, комнатная температура, 12 ч.

Реакция 4-ацетил-3-бромпиридина **1570** с CS_2 в присутствии гидрида натрия приводит к образованию тиопиранопиридина **1571** с умеренным выходом [1230a].

CS_2, NaH / ДМСО

1570 → **1571** (45%)

Из других методов синтеза производных тиопирано[2,3-*c*]пиридина следует особо отметить превращение дитиолохинолинов **1427** и 4-(1,3-дитиол-2-илиден)-2,2-диметил-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-3-тионов **1432** в спиросочлененные тиинохинолины **1433** под действием различных диполяро- и диенофилов [1174–1176, 1180–1183, 1250]. Введение малеинамидов **32** в реакцию с тионами **1432** позволило получить полициклические циклоаддукты **1572** [1251].

1432 + **32** → (PhMe, кипяч., 80–100 ч) **1572** (20–30%)

где R = H, Alk, C(O)Ar; R^1 = H, Me, MeO, EtO; R^2 = R^3 = COOMe, COOEt.

2.1.4. ТИОПИРАНО[3,2-*c*]ПИРИДИНЫ

Информация о биологической активности соединений данного класса ограничена указаниями на противоопухолевое действие, присущее производным пиридо[3′,4′:5,6]тиопирано[4,3,2-*cd*]индазола **1573** [1221, 1222, 1249]. Формирование тетрациклического скелета этих соединений осуществляется в две стадии, исходя из 4-(2-нитро-5-хлор)тиофеноксиникотиновой кислоты (**1574**) [1221, 1222, 1227, 1249].

1574 →(*а*)→ →(*б*)→ **1573**

где (*а*) 18–24% SO_3 в H_2SO_4, 40–60 °C, 72%; (*б*) $RNHNH_2$, ДМФА, комнатная температура.

Показано, что 1-алкил-4-пропинилтиохинолин-2(1H)-оны **1575** в результате термической тио-Кляйзеновской перегруппировки региоселективно

циклизуются с образованием 2*H*-тиопирано[3,2-*c*]хинолин-5(6*H*)-онов **1576** [1252].

PhCl, кипяч.
5–6 ч

1575 **1576** (85–90%)

где R = Me, Et; R^1 = H; R^2 = H, CH_2OH, Me.

Циклоконденсация тиохромонов **1577** с цианотиоацетамидом **70** носит региоселективный характер и приводит к [1]бензотиопирано[3,2-*c*]пиридин-4-карбонитрилам **1578** [238].

1) K_2CO_3, ДМСО, 8 ч
2) 1 N HCl

1577 **70**

1578 (57–76%)

где R = H, Cl.

Обработкой 4-(3-индолилтио)никотиновой кислоты (**1579**) полифосфатным эфиром или полифосфорной кислотой может быть получено производное пиридо[3′,4′:5,6]тиопирано[2,3-*b*]индола **1580.** Очевидно, стадии замыкания тиопиранового цикла предшествует перегруппировка исходного соединения в изомерную ему 4-(2-индолилтио)никотиновую кислоту (**1581**) [1228].

а или *б*

1581 **1580**

где (*а*) ПФК, 90 °С, 1,25 ч; 52%; (*б*) PPE, $HCCl_3$, кипяч., 1 ч, 56%.

Взаимодействие гетерофункционального пиридина **1582** с CS_2 в присутствии сильного основания приводит к образованию бициклического продукта **1583** [1253]. В результате аналогичного превращения из 3-ацетил-4-хлорпиридина **1584** получен тиопиранопиридин **1585** [1230a].

CS_2, Bu^tOK / сухой ТГФ, Ar

1582 **1583**

CS_2, NaH / ДМСО

1584 **1585** (45%)

2.2. ДИТИИНОПИРИДИНЫ

В литературе за обозреваемый период не найдено сведений о синтезе или свойствах конденсированных азинов, содержащих 1,2-дитиинопиридиновый фрагмент. Производные [1,3]дитиино[5,4-*b*]пиридина **1586**, являющиеся блокаторами кальциевых каналов и обладающие кардиоваскулярным, антиастматическим и бронхоспазмолитическим действием, могут быть получены трехкомпонентной конденсацией ароматических альдегидов, 1,3-дитиан-5-она **1587** и енаминоэфира **643** [1254].

1587 + ArCHO + **643** → (диоксан, 101 °C, 48 ч) **1586**

где R = $(CH_2)_2N(CH_2Ph)Me$; Ar = 2-F-3-$CF_3C_6H_3$, 2-ClC_6H_4.

Вся остальная информация в данном разделе относится к 1,4-дитиинопиридинам. Известны производные обеих возможных изомерных структур – [1,4]дитиино[2,3-*b*]пиридина и [1,4]дитиино[2,3-*c*]пиридина (**А** и **Б** соответственно):

А [2,3-*b*]

Б [2,3-*c*]

Практическая значимость дитиинопиридинов на текущий момент еще не изучена в полной мере; на возможную перспективность разработок в этой сфере указывают данные о широком спектре бактерицидной, антивирусной и фунгицидной активности, присущей производным [1,4]дитиино[2,3-*b*]пиридина [1185].

Основным направлением исследований в области пиридинконденсированных 1,4-дитиинов является изучение свойств [1,4]дитиино[2,3-*c*; 5,6-*c*']дихинолина (иначе – тиохинантрена, **1588**) и его изоструктурных аналогов. Простейший тиохинантрен впервые был получен, очевидно, в 1896 году в результате реакции незамещенного хинолина (**1589**) с S_2Cl_2 [1255]. Тем не менее, дитиинодихинолиновая структура продукта установлена лишь во второй половине XX века [1256]. В 70–80-х годах было разработано несколько препаративных методов синтеза тиохинантрена [1256, 1257], наиболее удобным из которых является описанное в последней работе однореакторное взаимодействие хинолина с элементной серой.

S_8, кипяч.

1589 → **1588** (64%)

Синтез 2,9- и 4,11-диметилпроизводных тиохинантрена может быть осуществлен, исходя из 6- или 8-метилхинолина и дихлорида дисеры [1258]. Региоизомер соединенеия **1588,** [1,4]дитиино[2,3-*c*; 6,5-*c*']дихинолин (изотиохинантрен, **1590**) получен с количественным выходом при обработке 3,3'-*бис*-(4-хлорхинолинил)сульфида **1591** тиомочевиной [1259]; следует отметить, что этот подход применим и к синтезу ряда других пентациклических структур – производных тиопирана, 1,4-тиазина, 1,4-оксатиина, и 1,4-тиаселенина (**1592**).

один из *а*–*д*

1591 → **1590** (X = S), **1592a-d**

где X = **a**) C(CN)Ph; **b**) PhN; **c**) O; **d**) Se. (*а*) $(NH_2)_2CS$, $MeO(CH_2)_2OH$ (MEE), кипяч., 1 ч, 100%; (*б*) $PhCH_2CN$, K_2CO_3, ДМФА, 80 б°С, 1 ч, 80%; (*в*) $PhNH_2$, MEE, кипяч. 4 ч, 77%; (*г*) H_2O, $Py/Ac_2O/AcOH$, кипяч., 3 ч, 76%; (*д*) $(NH_2)_2CSe$, MEE, кипяч., 1 ч, 96%.

Согласно данным проводившихся в последние годы интенсивных исследований [1260–1269], дитииндихинолин **1588** под действием разнообразных нуклеофилов легко вступает в реакции раскрытия 1,4-дитиинового кольца с образованием продуктов 3,4′-дихинолинилсульфидного строения **1593.** Обработка тиохинантрена алкоголятами натрия или калия в ряде случаев приводит к 4-хинолонам **1594** [1263, 1266, 1270], либо, при использовании избытка нуклеофильного агента, к 4-алкокси-3-(алкилтио)хинолинам **1595** [1266, 1271].

1588

1) Nu^-Na^+, ДМФА или ДМСО, 20–70 °С
2) RHal, OH

Nu, S, RS, N

1593

1) AlkONa или MeOK
2) RHal, OH^-

O, S, N, RS, R(H)

1594

1) избыток AlkONa, ДМФА, 70 °С
2) RHal, 20 °С

OR, SR, N

1595

где Nu = AlkS, SH, SNa, AlkO, $NaO((CH_2)_nO)_m$, $NaS(CH_2)_2O$, n = 2–4, m = 1, 2; R = Alk, Bn, $(CH_2)_xHal$; x = 1–3, 6; Hal = Cl, Br, I.

Взаимодействие тиохинантрена **1588** с алкилтиолатами натрия имеет ряд интересных особенностей: в то время как при 20 °С наблюдалось образование только упомянутых выше 3,4′-дихинолинилсульфидов **1593,** проведение реакции при 70 °С и последующее алкилирование дает в качестве конечных продуктов симметричные сульфиды **1596** [1261, 1267, 1268]. Такой неожиданный на первый взгляд результат объясняется тем, что первоначально образующиеся продукты нуклеофильного раскрытия дитиинового цикла в условиях реакции подвергаются *S–S*-перегруппировке Смайлса, что было доказано выделением интермедиатов **1597** и **1598** [1261].

где R = Me, Et, Bn, аллил. (*а*) RSNa, ДМСО, 70 °С, 10 мин; (*б*) RHal; (*в*) RSNa, ДМСО, 20 °С, 1 ч; (*г*) RHal, NaOH, H_2O; (*д*) ДМСО, 70 °С, 15 мин.

Изотиохинантрен **1590** вступает в реакции нуклеофильного расщепления 1,4-дитиинового кольца, аналогичные рассмотренным выше [1256, 1261, 1267, 1270, 1272]. Атака *О*-, *S*- или *Se*-нуклеофила приводит к разрушению только C(4)–S-связи; образующиеся таким образом промежуточные тиолаты легко алкилируются, в общем случае конечными продуктами подобных превращений являются 3,3′-дихинолилсульфиды **1599.** Раскрытие дитиинового цикла изотиохинантрена или тиохинантрена под действием *S*-бинуклеофилов и последующее взаимодействие с бивалентными алкилирующими агентами позволило получить ряд макроциклических соединений – хинолиновых производных краун-тиоэфиров [1273].

где R = Alk, Bn; Nu = SAlk, SCH_2Ph, SPh, OAlk, $SeCH_2Ph$; X = Na, K.

Обработка тиохинантрена **1588** или его изомера **1590** нитрующей смесью приводит к образованию соответствующих 7-*S*-оксидов **1600а** и **1601а** вместо ожидаемых нитропроизводных [1274, 1275]. Как было показано поз-

же [1276], пролонгирование длительности процесса нитрования все же позволяет получить продукты реакций электрофильного замещения в виде смесей монозамещенных региоизомерных сульфоксидов **1600b-e** или **1601b,c**.

где **1600**: **a**) R–R^3 = H, 91%; **b**) R = NO_2, R^1–R^3 = H, 5%; **c**) R^1 = NO_2, R, $R^{2,3}$ = H, 12%; **d**) R^2 = NO_2, R, $R^{1,3}$ = H, 32%; **e**) R^3 = NO_2, R–R^2 = H, 11%; **1601**: **a**) R, R^1 = H, 93%; **b**) R = NO_2, R^1 = H, 11%; **c**) R = H, R^1 = NO_2, 46%. (*а*) HNO_3, H_2SO_4, 0–5 °C; 1,5 ч; (*б*) HNO_3, H_2SO_4, 0–5 °C, 3–5 дней.

Хлорирование тиохинантрена в разбавленной AcOH приводит к образованию 4-хлорхинолин-3-сульфонилхлорида (**1602**) [1277].

1602 (79%)

Бис-соли *N*,*N'*-диалкилтиохинантрения **1603**, которые были синтезированы алкилированием свободного основания [1278], при взаимодействии с сероводородом [1278, 1279] или первичными алифатическими [1280] и ароматическими [1281] аминами легко превращаются в различные функционально замещенные производные хинолина; в частности, таким способом получены тионы **1604** и бетаины **1605** (R^1 = Alk или Ar). В результате окисления последних кислородом воздуха или вследствие окислительной рециклизации солей **1603** под действием ариламинов с хорошими выходами выделены соли хино[3,4-*b*]бензотиазиния **1606** [1281].

1588 $\xrightarrow{а,\ б}$ 1603 (2 X^-)

1603 → (*в*) 1604; (*г*) 1605; (*д*) 1606; 1605 → (*е*) 1606 (Cl^-)

1603

1604 **1605** **1606**

где R = Me, Et; X = Cl, Br; R^1 = Me, Et, Bu^i, Bn, Ph, 4-MeC_6H_4, 3-MeC_6H_4, 3-ClC_6H_4; R^2 = H, Me, Cl. (*а*) 2 RY (Y = OSO_3R, OTs, I); (*б*) 2 KX, H_2O, 20 °C, 67–90%; (*в*) H_2S, Py, 10–20 °C, 1,5 ч, 90–100%; (*г*) 2 R^1NH_2, N_2, Py, 20 °C, 2 ч или 7 дней, 58–86%; (*д*) $ArNH_2$, пиридин, на воздухе, 70 °C, 2 ч, 54–70%; (*е*) $Et_3N \cdot HCl$, пиридин, на воздухе, 70 °C, 2 ч, 69–75%.

Продукт *бис*-кватернизации изотиохинантрена **1590** диметилсульфатом, соль **1607,** под действием сероводорода претерпевает раскрытие тиинового цикла с образованием 3,3′-*бис*-(1-метил-1,4-дигидро-4-тиоксохинолинил)сульфида (**1608**) [1279]. Последний, в отличие от тиона **1604,** не растворяется в водной щелочи; данный факт лежит в основе простого аналитического метода, позволяющего легко отличать тиохинантрен от изотиохинантрена. Интересно отметить, что эти изомерные соединения взаимопревращаются друг в друга при термолизе в присутствии серы [1279].

1590 ⇄ (S_8, 280 °C, 30 мин) **1588**

1590 → ($(MeO)_2SO_2$, 80 °C, 2 ч) **1607**

1607 → (H_2S, Py, 20 °C, 1 ч) **1608**

2 $MeOSO_3^-$

1607 (выход количественный)

1608 (96%)

Линейные региоизомеры тиохинантрена, 1,4-дитиино[2,3-*b*; 5,6-*b*′]дихинолин (**1609**) и 1,4-дитиино[2,3-*b*; 6,5-*b*′]дихинолин (**1610**), образуются в виде смеси в результате самоконденсации 3-бромхинолин-2(1*H*)-тиона (**1611**) или при обработке 3-бром-2-хлорхинолина (**1612**) гидросульфидом натрия [1282].

1611

1612

1609

1610

где (*а*) 200 °С, 0,5 ч, **1609** (38%), **1610** (19%); (*б*) NaSH, МР, 202 °С, 1 ч, **1609** (57%), **1610** (19%).

Диазадитиапентацен **1610** синтезирован независимым способом, исходя из 2,2′-дихлор-3,3′-дихинолинилсульфида (**1613**); данный подход применим и к синтезу различных пентациклических производных тиопирана, 1, 4-тиазина, 1,4-оксатиина и 1,4-тиаселенина **1614** [1283].

нуклеофил

1613

1610 (X = S)
1614a-e

где X = **a**) O; **b**) NMe; **c**) NPh; **d**) C(CN)Ph; **e**) Se.

Изучено нуклеофильное расщепление 1,4-дитиинового цикла упомянутых гетеропентаценов: метилирование продукта взаимодействия дитиинодихинолина **1609** с MeSNa дает 2,3′-дихинолинилсульфид **1615**; раскрытие цикла в более жестких условиях (140 °С) и последующее алкилирование сопровождается образованием региоизомерного 3,3′-дихинолинилсульфида **1616** в результате *S*→*S*-миграции хинолинильной группы в условиях перегруппировки Смайлса необычного типа [1282]. В случае диазадитиапентацена **1610** выделен только сульфид **1616** [1283].

где (*а*) MeSNa, ДМСО, 70 °С, 30 мин; (*б*) MeI, 15% NaOH; (*в*) MeSNa, ДМСО, 140 °С, 30 мин.

Представители нового класса электронных доноров, ди[1,4]бензодитиино[2,3-*b*; 2,3-*e*]пиридины **1617**, получены в ходе реакции 1,2-димеркаптоаренов **1618** с 2,3,5,6-тетрахлорпиридином **1438** (R^1 = H) в соотношении 2 : 1; будучи взятыми в эквимолярных количествах, исходные реагенты конденсируются с образованием производных [1,4]бензодитиино[2,3-*b*]пиридина **1619** [1284, 1285].

где R = H, Me, MeO.

При взаимодействии 2,3-дифтор-5-трифторметилпиридина **1435** с дитиолатом **1620** наряду с ациклическими продуктами нуклеофильного замещения с низким выходом образуется дитиинопиридин **1621** [1185].

→ [chemical structure: F$_3$C-substituted pyrido-dithiine with two CN groups] + другие продукты

1621 (5,3%)

Получение дитиино[5,6-*c*]хинолинов путем циклизации производных 3-алкенилтиохинолина описано в работе [1183].

2.3. ПИРИДОТИАЗИНЫ

В данном разделе проанализирована информация о методах получения и свойствах производных тиазина, конденсированых с пиридиновым ядром. В качестве критерия классификации нами выбрана принадлежность соединения к одной из трех групп аннелированных производных тиазина – 1,2-, 1,3- или 1,4-тиазина; согласно этому, материал представлен в виде подразделов (3.3.1–3.3.3).

2.3.1. ПРОИЗВОДНЫЕ 1,2-ТИАЗИНА

Из тринадцати возможных структур, представляющих различные способы аннелирования пиридинового ядра к 1,2-тиазиновому, наибольшее внимание привлекли пиридотиазины (**А**–**Д**):

А [1,2-*b*][1,2] **Б** [3,2-*e*][1,2] **В** [2,3-*e*][1,2] **Г** [4,3-*e*][1,2] **Д** [3,4-*e*][1,2]

Однако не все эти структуры представлены в литературе последних лет; так, нам не удалось обнаружить информацию о получении производных пиридо[2,3-*e*][1,2]тиазина **В** и пиридо[3,4-е][1,2]тиазина **Д**. В обзорной работе [46] была рассмотрена химия пиридо[1,2-*b*][1,2]тиазина **А** по состоянию на 1998 год.

Пиридо[1,2]тиазины изучены в меньшей степени, сравнительно с изомерными аналогами со структурным фрагментом пиридо[1,3]- или пиридо[1,4]тиазина. Тем не менее, существующие данные свидетельствуют о высоком потенциале некоторых соединений данной группы, в первую очередь в области фармакологии. Есть указания на активность этих соединений по отношению к ЦНС [1286, 1287], и, в частности, на психотропное действие ряда производных пиридо[3,2-*e*][1,2]тиазина [1288, 1289], а также их возможные противовоспалительные свойства [1290].

Аннелированные пиридо[1,2-*b*][1,2]тиазины могут быть получены в результате промотируемой диизопропиламидом лития внутримолекулярной циклизации *N*-((гет)арилсульфонил)пипеколинамидов [1291, 1292]. Таким способом из сульфонамидов **1622** синтезированы трициклические сультамы **1623** и **1624**.

1622

а, б

1623 (29–68%)

1624 (22%)

где R = Ph, 4-MeC_6H_4, 3-$MeOC_6H_4$, 2-тиенил; R^1 = MeO, R^2 = H или R^1 = H, R^2 = = H, Me. (*а*) 4 экв. LDA, ТГФ, 0 °С > комнатная температура; (*б*) NH_4Cl, H_2O.

Описано стерео- и региоселективное превращение (*E*)-метил 3-[1-(2-иодфенилсульфонил)пиперидин-2-ил]акрилата **1625** в конденсированный 1,2-тиазин **1626** в условиях циклизации Хека [1293].

$Pd(OAc)_2$, Et_3N, PPh_3

MeCN, Ar, кипяч., 2,5 ч

1625

1626 (98%)

Производные пиридо[4,3-*e*][1,2]тиазина **1627** удалось синтезировать в две стадии, исходя из тиазина **1628** [1294].

$POCl_3$, ДМФА

NH_2OH

1628

1627

где R = $C(CHNMe_2)_2^+ ClO_4^-$; Ar = 4-MeC_6H_4, 4-$MeOC_6H_4$,

Конденсация замещенных пиридо[3,2-*e*][1,2]тиазинов с различными гидразинами приводит к образованию ряда представителей новой гетероциклической системы, пиразоло[4,3-*c*]пиридо[3,2-*c*][1,2]тиазина; в частности, в результате реакции сультамов **1629** (R = H) с метилгидразином получены трициклические продукты **1630** [1287]. В то же время отмечено, что аммонолиз соединений **1629** (R = алкил) под действием фенилгидразина или первичных аминов частично или полностью протекает по экзоциклической карбонильной группе [1287, 1290].

$$\mathbf{1629} \xrightarrow[\text{EtOH}]{\text{MeNHNH}_2} \mathbf{1630}\ (50\text{–}60\%)$$

где R = H; R¹ = Me, Ph.

2.3.2. ПРОИЗВОДНЫЕ 1,3-ТИАЗИНА

Возможны десять способов аннелирования пиридинового кольца к 1,3-тиазиновому; мы ограничились рассмотрением только пяти из них, представленных структурными типами **А–Д** и содержащих связь "пиридиновое ядро–атом серы".

А [2,1-*b*][1,3] **Б** [3,2-*e*][1,3] **В** [2,3-*e*][1,3] **Г** [3,4-*e*][1,3] **Д** [4,3-*e*][1,3]

"Белым пятном" гетероциклической химии пока еще остаются пиридо[2,3-*e*][1,3]тиазины **В** и пиридо[4,3-*e*][1,3]тиазины **Д** – в ходе ретроспективного литературного поиска нам не удалось обнаружить каких-либо данных о синтезе производных этих структур. По этой причине объектом рассмотрения настоящего раздела являются только пиридо[2,1-*b*][1,3]-, пиридо[3,2-*e*][1,3]-, и пиридо[3,4-*e*][1, 3]тиазины (**А, Б** и **Г**).

2.3.2.1. Пиридо[2,1-b][1,3]тиазаны

Химия пиридо[2,1-*b*][1,3]тиазина ранее детально рассмотрена в обзорной работе [45]. Интерес к этому классу соединений во многом обусловлен биологической активностью ряда его представителей. Среди производных пиридо[2,1-*b*][1,3]тиазина обнаружены бактерициды [1295], антиаллергические, противовоспалительные и антираковые агенты [1396]; 5-тиа-1,8*b*-диа-

зааценафтилены (5-тиа-1-азацикл[3.3.2]азины) являются регуляторами рецепторов липопротеинов низкой плотности и пригодны для лечения гиперлипедемии и гипергликемии [1297–1302].

Бóльшая часть методов синтеза пиридо[2,1-*b*][1,3]тиазиновой системы предполагает формирование 1,3-тиазинового кольца, что, очевидно, связано с вариабельностью и доступностью исходных реагентов – частично гидрированных пиридин-2(1*H*)-тионов. Последние, будучи циклическими тиоамидами, являются хорошими динуклеофилами и легко вступают в реакцию с разнообразными 1,3-диэлектрофильными агентами; такое взаимодействие носит, как правило, региоселективный характер и приводит к образованию конденсированных тиазинов преимущественно с высокими выходами. Так, в результате обработки замещенного тетрагидропиридин-2(1*H*)-тиона **42** (R = Ph, R^1 = Ac, R^2 = Me) циннамоилхлоридами **1360** в присутствии пиридина выделены продукты, которым на основании спектральных данных приписано строение 7-ацетил-6-метил-4-оксо-2,8-диарил-3,4-дигидро-2*H*,8*H*-пиридо[2,1-*b*][1,3]тиазин-9-карбонитрилов **1631** [1303].

42 + **1360** —(Py, PhH, кипяч., 1 ч)→ **1631** (52–71%)

где R = Ph; R^1 = Ac; R^2 = Me; Ar = Ph, 4-$MeOC_6H_4$, 3-$NO_2C_6H_4$.

Алкилирование этого же тиона **42** эпихлоргидрином **1632** приводит к 1,4-дигидропиридину **1633**, который под действием MeONa циклизуется в пиридо[1,3]тиазин **1634** [1304]. Изначальное проведение реакции в присутствии сильного основания позволяет получить указанный продукт в одну стадию.

42 + **1632** —($NaHCO_3$, MeOH, 20 °C)→ **1633** (41,3%) —(MeONa, 68,9%)→ **1634**

42 + **1632** —(KOH или MeONa, 50–59%)→ **1634**

где R = Ph; R^1 = Ac; R^2 = Me.

В 1990 году было описано [1305] получение нового производного пиридо[2,1-*b*][1,3]тиазина **1635** взаимодействием пиридинтиона **42** (R = Ph; R^1 = = COOEt; R^2 = Me) с бензилиденмалононитрилом **221.** Тем не менее, как было показано позже [1306], из 2-оксопиридин-6(1*H*)-тиона **1636** в аналогичных условиях образуется продукт региоизомерной гетероциклизации **1637.** Очевидно, что вопрос регионаправленности данной реакции нуждается в дополнительном изучении.

абс. EtOH, Et_3N, кипяч., 3 ч

42 + **221** → **1635** (88%)

1636 → (**221**, EtOH, В) → **1637** (75%)

где R, R^3 = Ph; R^1 = COOEt; R^2 = Me.

Получение различных пиридо[2,1-*b*][1,3]тиазиниевых бетаинов и их поведение в реакциях 1,4-диполярного циклоприсоединения подробно рассмотрены в цикле работ [1012, 1307–1312] американских химиков. Установлено, что тиолактамы **1118** реагируют с рядом сильных 1,3-диэлектрофилов с образованием конденсированных производных 1,3-тиазина, при этом строение конечных продуктов зависит от количества заместителей (0–1 или 2) в положении 3 исходного пиридина. Так, незамещенный пиперидин-2-тион **1118a** под действием акрилоилхлорида **1638** с высоким выходом превращается в пиридотиазин **1639** [1010]. Последний, будучи циклическим енамидом, легко вступает в различные реакции конденсации и присоединения, приводящие к 3-замещенным производным **1640.** Восстановительная циклизация аддукта Михаэля **1640d** приводит к образованию интересного трициклического продукта **1641,** имеющего строение 14-окса-2-тиа-6-аза-трицикло[8.4.0.0^{1,6}]тетрадекана.

1118a + **1638** → (*a*) → **1639**

где R = **a**) Me; **b**) Et. (*а*) DME, 25 °C, 1 ч; кипяч., 30 мин., 86%; (*б*) RC(O)Cl, DME, 140 °C, 1 ч, 60–83%; (*в*) $PhCH_2CHO$, ТГФ, $BF_3 \cdot Et_2O$, 0 °C → 25 °C, 67%; (*г*) $H_2C{=}CHAc$, MeCN, AcOH, кипяч., 10 ч, 95%; (*д*) $LiAlH_4$, Et_2O–ТГФ, кипяч., 2 ч, 65%.

3-Монозамещенные тиолактамы **1118j-l** реагируют с субоксидом углерода **1642,** при этом первоначально образующиеся бетаиновые интермедиаты **1643** претерпевают элиминирование протона, превращаясь, таким образом, в бициклические *S,N*-кетенацетали **1644.** По аналогичному сценарию протекает и взаимодействие тионов **1118a,j** с малонилдихлоридом **1645** и (хлоркарбонил)фенилкетеном **1646** [1307].

1644

(R^1 = H, 72–100%)

1118a,j + **1645** (R^2 = H) или **1646** → **1644** (R^1 = H, Ph)

где **1118:** R = **a**) H; **j**) Me; **k**) β-(индол-1-ил)этил; **l**) 1-фенилбут-1-ин-4-ил.

Продуктами реакций 3,3-дизамещенных пиперидин-2-тионов **1118** с 1,3-диэлектрофилами **1642, 1645, 1646** в общем случае являются бицик-

где R = **a**) Me; **b**) Et. (*а*) DME, 25 °C, 1 ч; кипяч., 30 мин., 86%; (*б*) RC(O)Cl, DME, 140 °C, 1 ч, 60–83%; (*в*) $PhCH_2CHO$, ТГФ, $BF_3 \cdot Et_2O$, 0 °C → 25 °C, 67%; (*г*) $H_2C{=}CHAc$, MeCN, AcOH, кипяч., 10 ч, 95%; (*д*) $LiAlH_4$, Et_2O–ТГФ, кипяч., 2 ч, 65%.

3-Монозамещенные тиолактамы **1118j-l** реагируют с субоксидом углерода **1642,** при этом первоначально образующиеся бетаиновые интермедиаты **1643** претерпевают элиминирование протона, превращаясь, таким образом, в бициклические *S,N*-кетенацетали **1644.** По аналогичному сценарию протекает и взаимодействие тионов **1118a,j** с малонилдихлоридом **1645** и (хлоркарбонил)фенилкетеном **1646** [1307].

где **1118:** R = **a**) H; **j**) Me; **k**) β-(индол-1-ил)этил; **l**) 1-фенилбут-1-ин-4-ил.

Продуктами реакций 3,3-дизамещенных пиперидин-2-тионов **1118** с 1,3-диэлектрофилами **1642, 1645, 1646** в общем случае являются бицик-

лические гидроксиды ангидро-4-гидрокси-2-оксо-1,3-тиазиния **1647** [1307–1311].

1118 —(**1642**, **1645** или **1646**)→ **1647**

где R = Me, Et; R^1 = Me, алкенил; R^2 = H, Me, Ph, пент-1-ен-5-ил.

Полученные таким образом кросс-сопряженные бетаины являются удобными синтонами в реакциях 1,4-диполярного циклоприсоединения. Показано [1307–1309, 1311], что внутримолекулярное взаимодействие мезоионных диполей **1647a** (R^1 = алкенил) носит регио- и стереоспецифичный характер и приводит к циклоаддуктам **1648**. Термолиз последних, протекающий иногда и в условиях синтеза, сопровождается разрушением карбонилсульфидного мостика, в результате чего образуются конденсированные лактамы **1649** – производные гексагидроюлолидина (*n* = 2) и родственных систем. Аналогичная стратегия предложена [1312] для получения алкалоида эпи-16,17-дигидроэбурнаменина **1650**, исходя из тиолактама **1118m** (R = β-(индол-1-ил)этил, R^1 = Et).

1647 —(PhMe или ксилол, кипяч.)→ **1648** —($t°$, –COS)→ **1649**

1118m —(*а*)→ —(*б–г*)→ **1650**

где R = Me, Et; R^1 = H, Ph; R^2 = H, Me, Ph; *n* = 1, 2. (*а*) C_3O_2 (**1662**), *t*°, 95%; (*б*) 210 °C, 10 мин (*в*) $NaBH_4$, диоксан; (*г*) TFA, кипяч., 8 ч, 90%.

Известен ряд реакций межмолекулярного региоспецифичного 1,4-циклоприсоединения с участием внутренних солей **1643** и **1647** [1307, 1310]. В частности, взаимодействие гидроксида ангидро-4-гидрокси-2-оксо-1,3-тиазиния **1647b** (R–R^2 = Me) с такими диполярофилами, как 1-(диэтиламино)пропин **1353** или 4-фенил-1,2,4-триазолин-3,5-дион **1651**, с высокими выходами приводит к выделению хинолизина **1652** и циклоаддукта **1653**.

1647b → (Me—C≡C—NEt_2, **1353**) → **1652** (86%); **1647b** → (**1651**) → **1653**

Помимо тиолактамов и пиридин-2(1*H*)-тионов, удобными прекурсорами синтеза производных пиридо[2,1-*b*][1,3]тиазина являются различные 2-(алкилтио)пиридины и их конденсированные аналоги. Полупродукт синтеза биологически активных веществ, 5-тиа-1-азацикл[3.3.2]азин **1654** (R = = CO_2Et) может быть получен в одну-две стадии из имидазо[1,2-*a*]пиридина **1655** при обработке последнего формилирующими агентами или независимым способом из альдегида **1656** и этилтиогликолята [1297, 1298, 1313].

1655 → (*а* или *б*) → **1654** (R = COOEt) ← (*д*) **1656**; **1655** → (*в*) → (*г*) → **1654**

где (*а*) $POCl_3$, ДМФА, 80 °C, 16 ч; 23,5%; (*б*) $(CH_2)_6N_4$, AcOH, 90 °C, 10 ч, 78%; (*в*) NaH, ДМФА–ТГФ, HCO_2Et, комнатная температура, 71%; (*г*) AcOH, 100 °C, на ночь, 55%; (*д*) $HSCH_2CO_2Et$, EtOH, EtONa, кипяч., 3 ч, 65%.

Незамещенный тиаазацикл[3.3.2]азин **1654** (R = H) синтезирован в результате внутримолекулярной циклизиации ацеталя **1657** в условиях гидролиза и последующей дегидратации промежуточного продукта [1313].

1657

1654 (R = H)

где (*а*) AcOH, 40%; (*б*) Ac_2O, DMAP, MeCN, 95%; (*в*) DBU, MeCN, кипяч., 25%.

Катализируемая ацетатом родия (II) реакция диазокетона **1658** с ДМАД **235b** приводит к смеси индолизина **1659** и 1,3-тиазино[4,3,2-*c,d*]индолизина **1660** [1314]. Исходя из других диполярофилов – диметилфумарата и *N*-фенилмалеинимида **42** (R = Ph), получены тиазиноиндолизин **1661** и [1,3]тиазино[4,3,2-*d,e*]пирроло[3,4-*a*]индолизин **1662**.

1658

1659 (15%)

1660 (65%)

1661 (90%)

1662 (90%)

где (*а*) ДМАД (**235b**), $Rh_2(OAc)_2$, $HCCl_3$, комнатная температура, 1 ч; (*б*) (Z)–$MeO_2CCH{=}CHCO_2Me$, $Rh_2(OAc)_2$, $HCCl_3$, комнатная температура, 30 мин; (*в*) **54** (R = Ph), $Rh_2(OAc)_2$, $HCCl_3$, комнатная температура, 30 мин.

Предложен [1315] интересный метод синтеза дипиридо[2,1-*b* : 2,3-*d*][1,3]тиазинов **1663**, основанный на обработке замещенных пиридинов **1664** реагентом Лавессона.

LR, PhMe; t°, 5 мин

1664 **1663**

где R = H, Me; X = CH_2CH_2, CH=CH, $CH{=}C(C_6H_4\text{-}4\text{-}Cl)$.

Менее изучены методы синтеза пиридо[2,1-*b*][1,3]тиазинов, предполагающие формирование пиридинового кольца. В работе [964] рассмотрен подход, в равной мере пригодный для получения как тиазоло[3,2-*a*]пиридинов, так и конденсированных производных 1,3-тиазина. При обработке синтезированного таким образом соединения **1044** (*n* = 2, Ar = 4-BrC_6H_4) кипящим раствором HCl получен хлорид пиридотиазиния **1665.**

22% HCl, кипяч.

1044 **1665**

где Ar = 4-BrC_6H_4; ***n*** = 2.

Радикальная циклизация производных 1,3-тиазина **1076** (*n* = 2) предложена в качестве удобного и эффективного способа синтеза конденсированных лактамов **1077** (*n* = 2) (выделены в виде смесей двух диастереомеров с постоянным соотношением **a** : **b** = 1 : 3) [973]. Отмечено, что 1,3-тиазиновый цикл неустойчив по отношению к действию трибутилоловогидрида: при взаимодействии 1 экв. последнего с пиридотиазином **1077** (R = 2-$MeOC_6H_4$) образуется пиперидин-2-он **1666.**

а, б

1076 **1077a** **1077b**

1077
($R = 2\text{-}MeOC_6H_4$)

1666 (77%)

где R = Ph, 4-MeC_6H_4, 2-$MeOC_6H_4$, 2-фурил; n = 2. (*а*) 1 экв. $HSnBu_3$, AIBN, PhH, Ar, 80 °C; 1,5 ч; (*б*) SiO_2, 73–82%.

2-(Фур-2-ил)-бензотиазин **1667**, будучи активным диеном, вступает в реакции 1,4-циклоприсоединения по Дильсу-Альдеру с диэфиром **235b** и дигидрофураном **1051**, что приводит к получению ожидаемых полициклических аддуктов **1668** и **1669** [1316].

ДМФД 235b *a*

1667

1051 *a*

1668 (67%)

1669 (70%)

где (*а*) Безводный толуол, молекулярные сита 4Å, кипяч. 8 ч.

Производные пиридо[2,1-*b*][1,3]тиазина образуются в результате конденсации циклических винилогов уретанов **1670** и замещенных акриловых кислот **1671** [1317, 1318]. Полученный таким образом бициклический тиазин **1672** (R = Et, R^1 = H) обработкой трифторперуксусной кислотой переводится в сульфон **1673**, который также является продуктом окислительной перегруппировки тиазетопиридина **1674** [1319]. Ряд примеров, описывающих получение и некоторые реакции аналогичных пиридо[2,1-*b*][1,3]тиазинов [1028, 1320], рассмотрен нами ранее.

1670 + 1671 → (PCl_3, бензол, диоксан, кипяч.) 1672

1672 (R = Et, R^1 = H) —a, 38%→ **1673** ←a, 56%— **1674** (R^2 = H)

COOEt, EtOOC, Me, COOEt, Me, R^2, H

где (*a*) CF_3CO_3H в $HCCl_3$, $CDCl_3$, комнатная температура.

Метод получения новых трициклических β-лактамов **1675**, структурных аналогов цефалоспориновых антибиотиков, основан на фотолизе конденсированных тиазинов **1676**, в ходе которого происходит трансформация пиридин-2-онового фрагмента в 2-аза-3-оксобицикло[2.2.0]гекс-5-еновый [1321]. Диэфир **1676** (R = Bz, R^1 = Et) в аналогичных условиях превращается в смесь (5 : 3) двух диастереомеров – **1675a** и **1675b.** Установлено, что нагревание β-лактама **1675** (R = Bz, R^1 = Me) вызывает *ретро*-перегруппировку, приводящую к исходному тиазину.

1676 —PhMe или PhH, *hv*, комнатная температура→ **1675** (40–74%)

1675 —t^o (R = Bz, R^1 = Me)→ **1676**

1676 —PhH, *hv*, 8 °C, 12 ч; R = Bz, R^1 = Et→ **1675a** + **1675b**

(**a** : **b** = 5 : 3, 74%)

где R = Me, Et, Ac, Bz; R^1 = Me, Et.

2.3.2.2. Пиридо[3,2-e][1,3]тиазины

За последние годы отмечен рост числа публикаций, связанных с разработкой методов синтеза и изучением свойств конденсированых 1,3-тиазинов, в частности, пиридо[3,2-*e*][1,3]тиазинов. Некоторые соединения этого класса представляют практический интерес в связи с обнаружением у них нейропротекторных [1322, 1323], а также психотропных и противосудорожных [1324, 1325] свойств. Все известные способы получения пиридо[3,2-*e*][1,3]тиазинов предполагают формирование 1,3-тиазинового цикла. Одним из наиболее удобных в препаративном отношении методов является циклизация *N*-(2-хлорникотиноил)тиомочевин **1676**, легко доступных из 2-хлорникотиновой кислоты (**1677**). В ряде случаев нет необходимости выделять тио-

мочевины **1676** в свободном виде, и конденсированные тиазины **1678** могут быть получены непосредственно из 2-хлорникотиновой кислоты [1322, 1323].

1677 → (*а*, *б*) → → (*в*) → **1676** → (*г*) → **1678**

где R = Ar, Het, алкил; R^1 = H, алкил, циклоалкил. (*а*) $SOCl_2$, кипяч., 2 ч; (*б*) NH_4SCN, Me_2CO, комнатная температура; (*в*) $RNHR_1$, Me_2CO; (*г*) PhMe, кипяч. или Me_2CO, комнатная температура.

Производное ранее неизвестной гетероциклической системы – пирано[4′,3′:4,5]пиридо[3,2-*e*][1,3]тиазина **1679** – синтезировано в результате промотируемой основанием гетероциклизации замещенного пирано[3,4-*c*]пиридина **1680** [1324, 1325].

1680 → (EtONa, EtOH, кипяч., 15 ч) → **1679** (73,5%)

Обработка хинолина **1681** изоцианатами приводит к образованию тиомочевин **1682**, которые могут быть выделены и охарактеризованы; последние в щелочной среде превращаются в [1,3]тиазино[6,5-*b*]хинолины **1683** [1326].

1681 → (R^1NCS, EtOH, кипяч., 30 мин) → **1682** → (KOH, EtOH, кипяч., 20 мин) → **1683** (65–92%)

где R = $(CH_2)_2OMe$; R^1 = Me, Bn, 4-MeC_6H_4.

Другим удачным решением проблемы построения тиазинового кольца является метод, основанный на циклоконденсации 3-замещенных 2-хлорхинолинов с различными циклическими *S*,*N*-бинуклеофилами. Так, хинолин-3-карбальдегиды **1541** (R = Cl) вступают в реакцию с 2-меркаптобензимидазолом (**1684**) с образованием представителей новой гетероциклической системы – 13*H*-бензимидазо[2′,1′:2,3][1,3]тиазино[6,5-*b*]хинолина **1685.** Альтернативный подход заключается в обработке тиолом **1684** 3,7-дизамещенных 2-хлорхинолинов **1686** [1327].

где **1685:** R^1 = H, 8-Me, 9-Me, 9-MeO, 9-Cl, 10-Me; R, R^3 = Cl; R^2 = HO, EtO, $O(CH_2)_2OH$; X = **a**) $CH(OEt)_2$ или **b**) 1,3-диоксолан-2-ил. (*а*) сухой ДМФА, 50 °C, 4–22 ч, 66–90%; (*б*) **1684**, сухой ДМФА, 80 °C, 14 ч, 65–68%.

Взаимодействие альдегидов **1541** или диэтилацеталей **1686a** с 5-меркапто-1,2,4-триазолами **1687** носит региоспецифичный характер и приводит к [1,2, 4]триазоло[5′,1′:2,3][1,3]тиазино[6,5-*b*]хинолинам **1688** (R^4 = OH, OEt) [1328]. В то же время, циклические ацетали **1686b** в аналогичных условиях дают смеси региоизомерных продуктов **1688** и **1689** (R^6 = $O(CH_2)_2OH$) [1329]. Получение изомерных триазолотиазинохинолинов **1688** и **1689** (R^6 = H) путем циклоконденсации триазолов **1687** и хинолинов **1686c** (X = CH_2Cl) также описано в работе [1330].

1556 (R^2 = H)

1686b

1689

\+ 1688 ($R^4 = O(CH_2)_2OH$)

где **1688:** R^1 = H, 8-Me, 7-Me, 6-Me, 8-OMe, 7-OMe, 6-OMe, 8-Cl, 7-Cl; R = Cl; R^2 = H, Me, Et; R^3 = H, Me, OMe, Cl; R^4 = OH, OEt; R^5 = H, Me, Cl; $R^6 = O(CH_2)_2OH$. (*a*) ДМФА, 25 °C, 3–48 ч, 69–94%; (*б*) ДМФА, 25 °C, 75–80%.

В результате реакции 2-хлорхинолин-3-карбонитрила **1690** с триазолом **1687** (R = Ph) получен тетрациклический продукт **1691** [1331].

KOH, MeOH, кипяч., 2,5 ч

1690 **1687** **1691** (78%)

где R = Ph.

Помимо описанных выше подходов, известны также и другие, имеющие более частный характер способы получения производных пиридо[3,2-*e*][1,3]тиазина. Так, из 2-меркаптоникотиновой кислоты в две стадии синтезирован 11*H*-пиридо[2′,3′:6,5][1,3]тиазино[3,4-*a*]бензимидазол **1692** с низким выходом [1332].

a, *б*

1692 (22%)

где (*a*) $1,2\text{-}(NH_2)_2C_6H_4$, PPA, 250 °C, 4 ч; (*б*) CH_2Br_2, $Et_3BnN^+Cl^-$, 50% водный NaOH, ДМФА, комнатная температура.

Взаимодействие 3,4-дигидропиридин-2(1*H*)-тиона **1107** с ацетоном при нагревании в присутствии соляной кислоты приводит к частично гидрированным пиридотиазинам **1693** и **1694** [1333].

где R, R^2 = NH_2; R^1 = CN; Ar = Ph. (*а*) Me_2CO, 2 экв. HCl, *t*°; (*б*) Me_2CO, 10 экв. HCl, *t*°, 5 мин.

Ряд примеров синтеза представителей новой гетероциклической системы, пиридо[3′,2′:5,6][1,3]тиазино[2,3-*a*]индола, рассмотрен в работе [1228]. В результате протекающей в ходе пиролиза внутримолекулярной конденсации 2,3-дизамещенного индола **1695** получен полициклический продукт **1696;** 2-(2-индолилтио)никотиновая кислота **1697** циклизуется с образованием смеси региоизомеров – аннелированных производных тиопирана **1528** и тиазина **1698,** соотношение которых зависит от условий проведения реакции.

где R = 3-метоксикарбонилпирид-2-ил. (*а*) ПФК, 90 °С, 45 мин, **1528** (44%), **1698** (следы); (*б*) PPE, $HCCl_3$, 60 °С; 1,5 ч, **1528** (12%), **1698** (41%).

2.3.2.3. Пиридо[3,4-*e*][1,3]тиазины

Обнаруженные нами единичные примеры синтеза соединений со структурным фрагментом пиридо[3,4-*e*][1,3]тиазина свидетельствуют о пока еще недостаточной изученности химии соединений данного класса. Производные 5*H*-[1,2, 4]триазоло[5′,1′:2,3][1,3]тиазино[5,6-*c*]хинолина **1699** и 5*H*-[1,2, 4]триазоло[3′,4′:2,3][1,3]тиазино[5,6-*c*]хинолина **1700** могут быть получены, исходя из 4-хлор-3-хлорметилхинолина (**1701**) и 5-меркапто-1,2,4-триазолов **1687** [1334a].

Cl Cl N **1701** —**1687**→ S N R N N **1699**; S N N N R **1700**

Циклоконденсация эфиров 4-хлорхинолин-3-карбоновой кислоты **1702** с меркаптотриазолами **1687** приводит к тетрациклическим продуктам **1703** [1334b].

Cl OEt O N R^1 **1702** + HS N—N N H R **1687** —K_2CO_3, ДМФА→ 10 9 R^1 8 11 12 S N 1 R 7 N 5 N N 3 6 O **1703** (42–89%)

где R = H, Me, Et, Pr, Pr^i; R^1 = H, 8-Me, 8-Et, 8-MeO, 8-Cl, 8-F, 9-NO_2, 9-Cl, 9-MeO, 10-Pr^i.

4-(2-Индолилтио)никотиновая кислота **1581** под действием ПФК или полифосфатного эфира вступает в реакцию гетероциклизации с образованием пиридотиопираноиндола **1580** и тетрациклического производного 1,3-тиазина **1704** [1228]. Выход и соотношение полученных продуктов находятся в за-

висимости от условий циклоконденсации, и, в частности, от конденсирующего агента.

где (*а*) ПФК, 90 °С, 15 мин, **1580** (64%), **1704** (следы); (*б*) PPE, $HCCl_3$, 60 °С, 1 ч, **1580** (14%), **1704** (56%).

2.3.3. ПРОИЗВОДНЫЕ 1,4-ТИАЗИНА

Из пяти возможных способов аннелирования пиридинового и 1,4-тиазинового колец, соответствующих в общем виде структурам (**А–Д**), наше внимание было сфокусировано только на последних четырех – имеющих непосредственно связанный с пиридиновым фрагментом атом серы. Химия пиридо[2,1-*c*][1,4]тиазина **А** явилась предметом рассмотрения недавнего обзора [1335].

А [2,1-*c*][1,4] **Б** [2,3-*b*][1,4] **В** [3,2-*b*][1,4] **Г** [3,4-*b*][1,4] **Д** [4,3-*b*][1,4]

2.3.3.1. Пиридо[2,3-*b*][1,4]тиазины

В ряду производных пиридо[2,3-*b*][1,4]тиазина найдены препараты с антиаритмической [1336] и противоопухолевой [1337] активностью, а также ингибиторы тирозин-киназы с антиаллергическим действием [1338].

Почти все подходы к построению системы пиридо[2,3-*b*][1,4]тиазина ориентированы на формирование 1,4-тиазинового цикла, исходя из функционально замещенных пиридинов. Удобными предшественниками для превращений подобного рода выступают различные 2-хлорпиридины **1705.** Так, пиридиновые аналоги антиаритмика КТ-362 **1706** синтезированы из 3-амино-2-хлорпиридина (**1705а**) через стадию образования соединения **1707** [1336].

1705a → (HSCH₂COOMe) → 1707 → → 1706

где R = NH_2; R^1 = Me; R^2 = 3,4-$(MeO)_2C_6H_3(CH_2)_2$.

Соединение **1707** может быть превращено в две стадии в тиоэфир **1708**, который оказался удобным исходным для ряда реакций аннелирования, основанных на *N*-нуклеофильном замещении MeS-группы и приводящих к трициклическим продуктам **1709–1714** [1339].

1707 → LR, ТГФ, 1 ч, 84% → NaH, MeI, ТГФ, 84% → **1708**

1708 → *а, б* → **1709**; *в, г* → **1710**; *а, д* → **1711**; *е, ж* → **1712**; *з, и* → **1713**; *к, л* → **1714**

где (*а*) $AcNHNH_2$, EtOH, 40 °C, 72 ч, 83%; (*б*) PhMe, AcOH, кипяч., 8 ч, 81%; (*в*) H_2NHNCO_2Et, EtOH, кипяч., 7 ч, 94%; (*г*) PhMe, AcOH, кипяч., 24 ч, 74%; (*д*) $SOCl_2$, 48 ч, 39%; (*е*) $N_2H_4 \cdot H_2O$, ТГФ, 24 ч, 81%; (*ж*) $NaNO_2$, HCl, 47%; (*з*) $NH_2OH \cdot HCl$, EtOH, 16 ч, 61%; (*и*) N,N′-карбонилдиимидазол, ТГФ, кипяч., 24 ч, 79%; (*к*) $H_2NCH_2CH(OMe)_2$, MeOH, 40 °C, 55 ч, 88%; (*л*) AcOH, кипяч., 16 ч, 47%.

2,3-Дигидро-1*H*-пиридо[2,3-*b*][1,4]тиазин (**1715**), полученный из 3-нитро-2-хлорпиридина (**1705b**), в условиях реакции Гоулда–Джекобса превращается в производное [1,4]тиазино[2,3,4-*i,j*][1,7]нафтиридина **1716** [1337].

1705b ($R = NO_2$) —*а–в*→ **1715** —*г*→ **1716**

где (*а*) $HSCH_2COOH$, NaOH; (*б*) H_2, Pd/C; (*в*) $LiAlH_4$; (*г*) $(EtO)CH{=}C(CO_2Et)_2$, ПФК.

Взаимодействие фосфорсодержащих пиридинов **1717** с *O*-эфирами тиокарбоновых кислот и последующая циклоконденсация предполагаемых солевых интермедиатов приводят к образованию замещенных 2-дифенилфосфиноил-1*H*-пиридо[2,3-*b*][1,4]тиазинов **1718** [1340a].

1717 —*а–в*→ [интермедиат, Li^+] → **1718** (65–82%)

где R = H, Cl; R^1 = Me, Bn; R^2 = Ph, 4-ClC_6H_4, 4-MeC_6H_4, 2-фурил. (*а*) BuLi, ТГФ, –35 °C, 30 мин; (*б*) $R^2C(S)OEt$, ТГФ, –35°...20 °C; (*в*) диоксан, кипяч., 2 ч.

Продуктами реакции 3-бром-4-нитрохинолин-*N*-оксида (**1719**) с цистеамином **1182** являются тиазино[2,3-*b*]хинолин **1720** и его 10-оксид **1721** [1340b].

1719 —$H_2N(CH_2)_2SH$ (**1182**), ТГФ, комнатная температура, 12 ч→ **1720** (31%) + **1721** (20%)

В результате инициируемой HCl каскадной гетероциклизации гидразидов **1722** количественно выделены производные пиридо[3′,2′ : 5,6][1,4]тиазино[3,4-*c*][1,2,4]триазина **1723**; встречный метод получения этих соединений заключается в гидразинолизе эфиров **1724** [1341a]. В авторском свидетельстве [1341b] конденсированные тиазины **1723** заявлены как соединения, представляющие интерес для синтеза биологически активных веществ.

где R = Me, Et, Pr, Bu, Bu^t, Ph. (*а*) HCl (катализатор), EtOH, кипяч., 15–20 мин; (*б*) $N_2H_4 \cdot H_2O$, EtOH; (*в*) HCl (катализатор), EtOH, кипяч., 20–30 мин.

Доступным способом получения азафенотиазина **1725**, полупродукта в синтезе антиаллергенов, является перегруппировка, которой подвергается нитропиридин **1726** в ходе восстановления триэтилфосфитом [1339].

Производные пиридин-2(1*H*)-тиона успешно использованы в качестве исходных реагентов для построения пиридо[1,4]тиазинового скелета. 4-Азаиндено[2,1-*b*][1,4]бензотиазины **1727** синтезированы циклоконденсацией тионов **1105** и 2-броминден-1-онов **1728** [1342].

где R = NH_2; $R^{1,2}$ = H; R^3 = Cl, MeO; R^4 = Me, Ph; R^5 = H, MeO; R^6 = H, Br.

Известен пример, описывающий одновременное формирование пиридинового и 1,4-тиазинового циклов. Так, 1-[(1,2,4-триазин-3-ил)сульфонилацетил]индолы **1729** при нагревании в толуоле вступают во внутримолекулярную реакцию *гетеро*-Дильса-Альдера с образованием смесей β-карболинов **1730** (R = Ac) и тетрациклических тиазинов **1731** (R^3 = Ac) [1343]. Показано, что последние в условиях гидридного восстановления теряют β-сульфоноацетильный фрагмент, превращаясь таким образом в β-карболины **1730** (R = H).

1729 → (PhMe, кипяч.; $-H_2$, $-N_2$) → **1730** (R^3 = Ac) + **1731** → ($LiAlH_4$, ТГФ, кипяч.) → **1730** (R^3 = H)

где R = H, MeO; R^1 = Ph; R^2 = Ph, H.

Получение оксазолидино[3,2-*f*]пиридо[2,3-*b*][1,4]тиазинов в результате реакции рециклизации производных тиазоло[5,4-*b*]пиридина, а также некоторые свойства подобных соединений описаны в работах [1105, 1106] и рассмотрены в разделе 2.5.3.

2.3.3.2. Пиридо[3,2-b][1,4]тиазины

Среди производных пиридо[3,2-*b*][1,4]тиазина обнаружены ингибиторы ц-АМФ-фософодиэстеразы III [1052] и потенциальные кубовые красители [1344]. Особое место в ряду практически значимых препаратов занимают соединения ряда 1-азафенотиазина (пиридо[3,2-*b*][1,4]бензотиазина), представляющие интерес в качестве противомикробных средств [1345–1347], антиаллергенов [1348], и являющиеся аналогами депрессантов ЦНС [1347], а также ценными полупродуктами синтеза некоторых лекарственных средств (Prothipendyl (Dominal®), Isothipendyl (Andantol®), Selvigon®) [1349–1351]. Следует отметить и тот факт, что информация о синтезе и свойствах 1-азафенотиазинов составляет львиную долю всех сведений о производных пиридо[3,2-*b*][1,4]тиазина.

Одним из наиболее распространенных методов построения трициклической системы пиридо[3,2-*b*][1,4]бензотиазина является окислительная циклизация различных 2-(2-меркаптофенил)аминопиридинов в высококипящем растворителе в присутствии йода. Простейший представитель данного ряда

1732 (R = H) получен с невысокими выходами из соответствующего аминопиридина **1733** [1351]; описаны различные модификации этой реакции [1349–1351]. В качестве окислителя в аналогичных превращениях также были использованы диэтилазодикарбоксилат (DEAD) или NBS [1348].

а или *б*, или *в*

1733 **1732**

где (*а*) R = H; Ph_2O, Ph–Ph или сулфолан, I_2, 200–210 °C, 42–48%; (*б*) R = $C(O)NH_2$; DEAD, ДМФА, комнатная температура, 3 ч; *t*°, 30%; (*в*) R = $C(O)NH_2$, COOH; NBS, ДМФА, 66–87%.

Альтернативный подход к получению 1-азафенотиазинов заключается в промотируемой KOH перегруппировке Смайлса ацетанилидов **1734** [1347, 1352]. В результате гидролиза и последующего хлорацетилирования полученных 10-ацетилпроизводных **1735** синтезированы тетрациклические мезоионные продукты **1736** – прекурсоры синтеза биологически активных препаратов [1346, 1347].

1734 **1735** **1736**

где R = Cl, Me, MeO, PhO, F; R^1 = H или NO_2. (*а*) KOH, Me_2CO или H_2O; (*б*) 2,2 экв. KOH, Me_2CO; (*в*) $ClCH_2CO_2H$, $(ClCH_2C(O))_2O$, диоксан, кипяч.

Описан [1344] метод получения полициклического производного пиридо[3,2-*b*][1,4]тиазина **1737**, предполагающий взаимодействие α-хлоркетона **1738** с функционально замещенным пиридином **1739** в присутствии основания.

K_2CO_3 / PhH, ДМФА, кипяч.

1738 **1739**

1737 (65%)

2.3.3.3. Пиридо[3,4-b][1,4]тиазины и пиридо[4,3-b][1,4]тиазины

Незначительное число работ посвящено изучению синтеза и свойств пиридинов, [*c*]-конденсированных с 1,4-тиазиновым ядром. Пиридобензотиазин **1740**, а также замещенные пергидропиридо[3,4-*b*][1,4]тиазины **1741** синтезированы, исходя из 3-бромпиперидин-4-онов **1315**; полученные таким образом соединения, будучи интересными "билдинг-блоками", использованы для создания библиотек производных тиоморфолина **1742** с применением реагентов на полимерных носителях [1353].

1315 → (*a*) **1740**; **1315** → (*б*) → (*в*, *г*) **1741** → (*д*, *е*) **1742**

где R = 4-MeC_6H_4, 2-тиенил, 4-FC_6H_4, 3-$CF_3C_6H_4$; Ar = Ph, 4-$MeOC_6H_4$, 3,4-$Cl_2C_6H_3$, 3-$CF_3C_6H_4$; P = остаток полимерной подложки; X = O, S. (*a*) R = 4-MeC_6H_4; 1,2-$HSC_6H_4NH_2$ (**1197**), P–$^+NMe_3BH_3(CN)^-$, MeOH, 80%; (*б*) $HS(CH_2)_2NHBoc$, Amberlyst A21 (P–NMe_2), ТГФ; (*в*) TFA, CH_2Cl_2; (*г*) P–$^+NMe_3$ $BH_3(CN)^-$, MeOH, количественный выход; (*д*) n = 0; ArNCX, CH_2Cl_2, P–NH_2, Amberlyst 15 (P–SO_3H), 39% до количественного; (*е*) n = 2; диметилоксиран, Me_2CO, количественный выход.

Предложен [1354, 1355] метод синтеза [1,4]тиазино[2,3-*c*: 6,5-*c*′]дихинолинов **1743**, основанный на каскадной реакции аминов с 3,3′-*бис*-(4-хлорхи-

нолинил)сульфидом **1591**. Алкилирование полициклического продукта **1743** (R = H) протекает селективно в положение 14.

где R = H, Bu^i, C_6H_{11}, Bn, Ar, Het, $(CH_2)_nNR^2_2$; R^1 = H, Ph, $CH{=}CH_2$; R^2 = H, Me, Et; *n* = 2,3. (*а*) RNH_2, $MeO(CH_2)_2OH$ или PhOH, 180 °C, 10–86%; (*б*) R^1CH_2Hal, ДМФА, NaH, 61–71%.

О производных пиридо[4,3-*b*][1,4]тиазина также известно немного. Имеются сведения о перспективности применения конденсированных аналогов этой системы в качестве противоспалительных средств [1356]. Взаимодействие хинолина **1294b** с некоторыми производными α-хлоруксусной кислоты приводит к образованию 2-замещенных [1,4]тиазино[3,2-*c*]хинолинов **1744** [1099].

где R = H, Me, Ph. (*а*) $ClCH_2C(O)Cl$ или ClCH(R)COOH, $EtOH/H_2O/NaOH$ или ксилол, кипяч., 1–1,5 ч, 38–93%.

Обладающий свойствами красителя полициклический продукт **1745** получен в результате реакции 3-аминопиридин-4(1*H*)-тиона (**1746**) с бензофеноксазином **1738** [1344].

При обработке соединения **1747** бромидом меди (I) в присутствии Na_2CO_3 протекает внутримолекулярная циклизация, приводящая к производному 2-азафенотиазина **1748** – полупродукту синтеза препаратов с антиаллергическим действием [1338].

CuBr, Na_2CO_3

ДМСО, 200 °C, 2 ч

1747 **1748**

2.4. ПИРИДОТИАДИАЗИНЫ

Основное направление исследований в области химии пиридотиадиазинов связано с получением и изучением свойств пиридиновых аналогов таких лекарственных средств, как "диазоксид" **1749** – регулятор активности АТФ-чувствительных K^+-каналов, ингибитор выделения инсулина и антигипертензивный агент, и "циклотиазид" **1750** – один из сильнейших аллостерических модуляторов рецепторов 2-амино-3-(3-гидрокси-5-метилизоксазол-4-ил)пропионовой кислоты (АМПК), а также ряда других фармацевтических препаратов, содержащих фрагмент бензо[1,2,4]тидиазин-1,1-диоксида. Именно по этой причине наиболее изученными являются методы синтеза и реакции всех четырех изомерных пиридо[*e*][1,2,4]тиадиазин-1,1-диоксидов **1751–1754**.

1749 диазоксид

1750 циклотиазид

1751 [2,3-*e*] **1752** [3,4-*e*] **1753** [4,3-*e*] **1754** [3,2-*e*]

В результате ряда проведеных исследований по оценке биологической активности различных соединений с пиридо[1,2,4]тиадиазиновой структурой обнаружены модуляторы АМПК-рецепторов [1357, 1358] и ингибирующие процесс высвобождения инсулина открыватели АТФ-чувствительных $K^{\pm}$-каналов [1359–1364]. Следует отметить, что активность или избирательность действия некоторых из полученных аза-аналогов бензо[1,2,4]тиадиазина оказывались более высокими или сопоставимыми с таковыми характеристиками для диазоксида [1362, 1365]. Помимо этих данных, есть указания на возможное использование замещенных пиридо[4,3-*e*][1,2,4]тиадиазин-1,1-

диоксидов в качестве лигандов холецистокинин-гастринового (CCK) рецептора [1366–1368].

Все подходы к синтезу бициклической системы пиридотиадиазина предполагают построение 1,2,4-тиадиазинового цикла. Наиболее универсальным методом получения производных любого из регоизомеров **1751–1754** является взаимодействие аминопиридинсульфонамидов **1755** с реагентами – источниками атома углерода C(3), в качестве которых чаще всего выступают ангидриды карбоновых кислот [1357, 1363, 1365, 1369], различные альдегиды [1357, 1358, 1365], триэтилортоформиат и другие ортоэфиры [1357, 1365, 1369–1371]. Конечными продуктами являются 4H-пиридо[1,2,4]тиадиазин-1,1-диоксиды **1756** или их 2,3-дигидроаналоги **1757**.

1755 → (*а*, $R^1 = H$) **1756**; **1755** → (*б*) **1757**

где R = H, Alk; R^1 = H, Alk, Ph; R^2 = H, Me, Et, CF_3; R^3 = H, Alk, Ph. (*а*) $(R^2C(O))_2O$ или $R^2C(OEt)_3$, *t*°; (*б*) $(HCHO)_n$ или R^3CHO, Pr^iOH, HCl, кипяч.

Пиридо[4,3-*e*][1,2,4]тиадиазин **1758** может быть получен при сплавлении 4-аминопиридин-3-сульфонамида (**1755a**; R, R^1 = H) с мочевиной [1357, 1362, 1365]. Из 3-аминопиридин-2-сульфонамида (**1755b**; R, R^1 = H) в результате аналогичной обработки образуется регоизомерный продукт **1759** [1357,1365].

1755a → ($(NH_2)_2C(O)$, 200 °C) → **1758** (85–90%)

1755b → ($(NH_2)_2C(O)$, 200 °C) → **1759** (85–90%)

где R, R^1 = H.

Взаимодействие 1,1′-тиокарбонилдиимидазола (**1760**) с сульфонамидами **1755a,b** является новым удобным способом получения 3-(имидазол-1-ил)производных пиридо[4,3-*e*][1,2,4]тиадиазина **1756a**, **1761** и пиридо[3,2-*e*][1,2,4]тиадиазина **1756b** [1367, 1372]. Свойство имидазольного остатка легко замещаться на алкил- или ариламиногруппу под действием первичных аминов послужило предпосылкой для синтеза ряда фармакологически активных препаратов [1360, 1367].

где R, R^3, R^4 = H; R^1 = H, Ph, 3-$Pr^iOC_6H_4$; R^2 = 1-имидазолил. (*а*) диоксан или диоксан/ДМФА, кипяч.

Пиридо[4,3-*e*][1,2,4]тиадиазины **1756a** (R^2 = фталимидометил) выделены в ходе циклизации продуктов реакции натриевой соли сульфонамида **1755a** (R^1 = Na) с хлорангидридом **1762** [1366].

где R = H, Me, Ph; R^1 = Na; R^2 = фталимидометил. (*а*) диоксан, 70 °C, 2 ч; (*б*) $POCl_3$, 70–76%.

Заслуживают внимания методы построения пиридо[1,2,4]тиадиазиновой системы, основанные на разного рода внутримолекулярных конденсациях. Так, нагревание соединений **1763** или обработка их реагентом Вильсмейера приводят к образованию региоизомерных азинов **1764** [1357, 1365, 1367], а

сульфонилгуанидин **1765** в присутствии поташа превращается в тиадиазин **1756a** ($R^2 = NH_2$) [1357, 1362, 1365].

1763 —*a*→ **1764**

1765 —*б*→ **1756a**

где R = 3-индолил; R^1 = H; $R^2 = NH_2$; один из X–X^2 представляет N, другой – CH. (*a*) Py · TsOH, *t*°, или сплавление, или $POCl_3$–ДМФА, комнатная температура; (*б*) K_2CO_3, ДМФА-диоксан, кипяч., 24 ч, 40–45%.

Циклический амидиновый аналог таурина **1766**, имеющий пиридо[1,2-*b*][1,2,4]тиадиазиновое строение, синтезирован путем циклоконденсации амидиносульфоновой кислоты **1767** [1373].

1767 (n = 2) → **1766**

С целью получения аза-изостеров антигипертензивных 1,2,4-бензотиадиазин-1,1-диоксидов изучено [1370] окисление 3-фенил-2*H*-пиридо[2,3-*e*][1,2,4]тиадиазина **1768**; установлено, что в зависимости от типа используемого окислителя, образуется либо 1,1-диоксид **1769**, либо 5-*N*-оксид **1770**.

1768 —NaClO→ **1769**; **1768** —MCPBA→ **1770**

Помимо вышеуказанных примеров, необходимо также отметить синтез производных систем 4*H*-имидазо[2,1-*b*]пиридо[2,3-*e*][1,3,4]тиадиазина [1374] и тиадиазино[5,6-*c*]хинолина [1375]. Разработана технология получения нового антигельминтика "тизанокса" **1771**, обладающего противоцестодной

активностью препарата ряда [1,2,5]тиадиазино[3,2-*a*]изохинолина [1376,1377]. Построение тиадиазинового цикла осуществлено посредством реакции внутримолекулярного *N*-алкилирования, которому подвергается *N*-(бромметилсульфонил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин **1772** при нагревании в присутствии сильной щелочи и катализатора.

1772 → (*a*) → **1771**

где R = $C(O)C_6H_{11}$. (*a*) 50% водный NaOH или KOH, ДМСО, $BnPr_2N^+(CH_2)_2OH$ Cl^-, 50–55 °C, 90%.

Обнаружено, что трехкомпонентная двойная конденсация Манниха пиридинтиолатов **37**, формальдегида и первичных аминов является удобным методом получения пиридо[2,1-*b*][1,3,5]тиадиазинов **1773** [1378, 1379].

37 → (R^2NH_2, HCHO; 80% EtOH, кипяч.) → **1773** (49–95%)

где R = Ar, Het; R^1 = H; R^2 = Me, C_6H_{11}, Bn, фурфурил, Ar; B – *N*-метилморфолин.

2.5. ДРУГИЕ ПИРИДИНЫ, КОНДЕНСИРОВАННЫЕ С ШЕСТИЧЛЕННЫМ *S*-СОДЕРЖАЩИМ ЦИКЛОМ

В данном разделе собраны сведения о соединениях, не относящихся к рассмотренным выше классам – тиопиранопиридинам, дитииинопиридинам, пиридотиазинам или – тиадиазинам.

За последние годы описано несколько примеров получения конденсированных систем – производных оксатиина и пиридина. Так, бензо[1,2]оксатиинопиридин **1774** получен в результате внутримолекулярной свободнорадикальной циклизации эфира пиридин-3-сульфокислоты **1775** [1380].

1775 → (Bu_3SnH, AIBN; PhH, кипяч.) → **1774** (43%)

Установлено, что хромон-3-сульфонат **1776** взаимодействует с гидразидом циануксусной кислоты (**134c**) с образованием смеси трициклических продуктов конденсации – производных пиридина **1777** и пиразола **1778**; предложен механизм реакции [1381].

Протекающая в присутствии сильного основания реакция внутримолекулярного *O*-алкилирования 3-(β-хлорэтилтио)хинолин-2-она **1779** приводит к [1,4]оксатиино[2,3-*b*]хинолину **1780** [1382].

Новый реагент – 3-меркаптопиридин-2(1*H*)-он (**1781**), полученный в две стадии из дисульфида **1261**, является перспективным синтоном в реакциях гетероциклизации [1070]. Обработка пиридона **1781** метилатом натрия и последующая конденсация образовавшегося дианиона **1782** с активными (гетеро)ароматическими биэлектрофилами **1705b** и **1783** в настоящее время является единственным известным способом получения аза-аналогов феноксатиина **1784**.

1782 + 1705b (X = N, Y = CH) / 1783a (X = Y = CH) / 1784b (X = CH, Y = N(O)) —г→ 1784a–c

a (X = N, Y = CH, 44%)
b (X = Y = CH, 41%)
c (X = CH, Y = N(O), 52%)

где (а) $NaNO_2$, водный H_2SO_4, 0° → 70 °С, 77%; (*б*) N_2H_4, EtOH, Ar, кипяч., 1 ч, 84%; (*в*) MeONa, MeOH, кипяч., 48 ч; (*г*) ДМФА, кипяч.

Ряд 3-замещенных пиридо[2,3-*e*][1,4,2]дитиазин-1,1-диоксидов обладает фунгицидной активностью [1383]. Ключевым исходным реагентом в синтезе этих соединений является тиоэфир **1785**, который образуется в результате последовательного взаимодействия сульфонамида **1786** с CS_2 и MeI.

1786 —*а, б*→ **1785** (62%)

где (*а*) CS_2, KOH, ДМФА-H_2O, 3 ч, 70 °С; (*б*) MeI, 4 ч, 50 °С.

Известно несколько примеров, описывающих синтез производных пиридина, содержащих аннелированный тиаселениновый фрагмент. [1,4]Тиаселенино[3,2-*c* : 5,6-*c'*]дихинолин (**1787**) выделен с низким выходом в ходе термической циклизации дихлорида *бис*-изотиурония **1788** [1384]. Получение изомерных пентациклических структур рассмотрено в работах [1259,1283].

1788 —220 °С, 1 ч→ **1787** (15%)

Исходя из 2-меркаптоникотиновой кислоты и диалкилстаннилоксидов, синтезированы необычные оловосодержащие гетероциклические продукты **1789**, обладающие антираковой активностью [1385].

$RR^1Sn{=}O$, PhH, кипяч., 320 ч → **1789** (48–90%)

где R, R^1 = Me, Et, Bu, C_8H_{17}, Ph.

Глава 3
ПИРИДИНЫ, АННЕЛИРОВАННЫЕ С СЕМИ- И ВОСЬМИЧЛЕННЫМИ *S*-СОДЕРЖАЩИМИ ЦИКЛАМИ

Для полноты картины состояния химии конденсированных пиридинов, рассмотрим исследования, посвященные аннелированным системам как с большим размером (семи-, восьмичленный), так и меньшим (трех-, четырехчленный) *S*-содержащим гетероциклом.

3.1. ТИЕПИНОПИРИДИНЫ

Среди производных тиепино[3,2-*b*]пиридина обнаружены антагонисты кальциевых каналов, обладающие антиаллергическим, противоастматическим, бронхоспазмолитическим и кардиотоническим действием [529, 530, 1386, 1387], а также являющиеся релаксантами гладкой мускулатуры активаторы калиевых каналов [1246].

Основным методом получения производных тиепино[3,2-*b*]пиридина является модифицированный синтез 1,4-дигидропиридиновой системы по Ганчу. Так, трехкомпонентная конденсация ароматических альдегидов, енаминоэфиров **1790** и циклических β-кетосульфонов **646** ($n = 3$) приводит в конденсированным тиепин-1,1-диоксидам **1791** [530, 584, 1387]. Следует отметить, что данный метод носит универсальный характер. Как уже отмечалось, из соответствующих тиациклоалкан-1,1,3-трионов **646** в аналогичных условиях могут быть получены тиено- и тиопирано[3,2-*b*]пиридины (n = 0, 1), а также производные средних и больших 1-тиациклоалканов (n = 3–9) [529, 530, 584, 1387].

646 ($n = 3$) + ArCHO + **1790** (COOR, R^1, NH_2) —PhMe, EtOH, или диоксан, кипяч.→ **1791** (Ar, COOR, R^1, N–H, SO_2)

где R = Alk, Ar, Het, аминоалкил; R^1 = H, NH_2, Alk, Ar, Het, CF_3, $AlkOCH_2$.

Реакция Ганча некоторых *о*-замещенных ароматических альдегидов с кетосульфонами **646** ($n = 3$) и енаминоэфирами **643** дает аномальный результат – в качестве конечных продуктов получены не ожидаемые 1,4-дигидропиридины, а их валентные изомеры **1792** с двойной связью, экзоциклической по отношению к пиридиновому кольцу. Эти соединения легко превращаются в термодинамически более стабильные тиепинопиридины **648** ($n = 3$) при нагревании в толуоле [584].

где R = Me; Ar = 2-$NO_2C_6H_4$, 2-$CF_3C_6H_4$, 2,3-$Cl_2C_6H_3$.

Взаимодействие тиациклогептан-3-он-1,1-диоксида **644** с альдегидами и циклическими енаминокетонами **649** протекает с образованием трициклических продуктов **1793** [1246].

X = связь или CH_2.

Введение в реакцию Ганча бензотиепинкетосульфона **1794** в качестве альтернативы моноциклическим СН-кислотам **644** позволило получить ряд производных [3]бензотиепино[1,2-*b*]пиридина **1795**, обладающих кардиоваскулярной, антиастматической и антибронхоконстрикторной активностью [1388].

где R = H, Alk, Ar, Het; R^1 = H, NH_2, CF_3, $AlkOCH_2$, 2-тиенил.

Конденсация тиепан-3-она (**651**, *n* = 3) с изатовыми ангидридами **652** является удобным методом получения тиепино[3,2-*b*]хинолинов **653** (*n* = 3) [586].

где R = Me; R^1 = H, F; *n* = 3.

Образование изомерных тиепино[3,2-*c*]- и тиепино[2,3-*b*]пиридинов наблюдалось при нагревании 3-пиколина с элементной серой [339].

3.2. ПИРИДОТИАЗЕПИНЫ

Проблема синтеза пиридотиазепинов, пока еще относительно труднодоступных соединений, за последние годы привлекла внимание многих исследователей. Изначально рассматриваемые как аза-аналоги бензтиазепиновых антигипертензивных препаратов ("дилтиазема" и других), пиридотиазепины оказались перспективными объектами для изучения в связи с их возможным использованием в качестве антагонистов кальциевых каналов [1111, 1389]. Помимо этого, среди представителей данного класса обнаружены препараты с антиаритмическим действием [1336], антагонисты вазопрессина [1390], ингибиторы ангиотензин-конвертирующего фермента и нейтральной эндопептидазы [1391], кардиотоники, бронхиолитики и противоастматические средства [1392], а также анти-ВИЧ-1-активные соединения [1393]. Большинство известных методов синтеза пиридотиазепинов предполагает формирование тиазепинового цикла. Так, 5,6-дигидропиридин[2,3-*b*][1,4]бензотиазепин (**1796**) получен из 2-(3-аминопиридин-2-илтио)бензойной кислоты (**1797**) в результате последовательно проводимых реакций термической циклоконденсации и восстановления лактамной функции [1390].

где (*а*) 2-гидроксипиридин, 170 °C; (*б*) $Me_2S \cdot BH_3$, ТГФ, комнатная температура.

Илид фосфония **1265**, генерируемый *in situ* из производного тиазолопиридина **1262**, в мягких условиях взаимодействует с карбонильными соединениями; при этом промежуточно образующиеся продукты реакции Виттига циклизуются по Михаэлю в производные 1,4-тиазепина **1798** и **1799** [1074].

где (*а*) $(CH_2O)_3$, ТГФ, комнатная температура, 2 дня; 0,5 N HCl, **1798a** (R = H, 29%) + **1798b** (R = CH_2OH, 35%); (*б*) PhCHO, ТГФ, комнатная температура, 3 дня; 0,5 N HCl, 47%.

Имины **1800** взаимодействуют в виде литиевых производных с O-Et-тиокарбоксилатами с образованием пиридотиазепинов **1801** [1394]. В то же время, 2-хлор-3-(*N*-циклоалкилиден)аминопиридины **1802** в аналогичных условиях превращаются в производные 1,5-нафтиридина **1803** вследствие легко протекающего в ходе синтеза термического десульфурирования тиазепиновых интермедиатов [1394, 1395].

где R = Me, Ph; R^1 = Ar, Het; X = CH_2NBn, $(CH_2)_n$; *n* = 1–4. (*а*) LDA, ТГФ, –78 °C; (*б*) $R^1C(S)OEt$, ТГФ, –78° → 20 °C; (*в*) ТГФ, кипяч., 2–3 ч.

Введение в эту реакцию альдиминов **1804** позволило получить соединения региоизомерного строения – пиридо[3,2-*f*][1,4]тиазепины **1805**. Окислительная фотоконверсия синтезированных продуктов приводит к образованию пентациклических структур – производных фенантро[9,10-*b*]пиридо[3,2-*f*][1,4]тиазепина **1806** и тиено[4′,5′:1,2]нафто[3,4-*b*]пиридо[3,2-*f*][1,4]тиазепина **1807** [1396].

1804

1805 (55–71%)

1806 (53–56%)

1807 (49%)

где Ar = Ph, 4-$MeOC_6H_4$, 4-MeC_6H_4; R = Ph, 4-$MeOC_6H_4$, 3,4-(OCH_2O)C_6H_3, 2-тиенил; R^1 = H, Me. (*а*) LDA, ТГФ, –78 °C; (*б*) RC(S)OEt, ТГФ, –78° → комнатная температура; (*в*) ТГФ, кипяч., 2 ч; (*г*) *h*ν, I_2, пропиленоксид, Ar, гексан.

Альтернативным способом построения пиридо[3,2-*f*][1,4]тиазепиновой системы является последовательная обработка замещенного никотинамида **1808** CS_2 в сверхосновной среде и затем алкилиодидами; тем не менее, выходы конечных продуктов – тиазепинонов **1809** – в таких реакциях оказались невысоки [1397].

1808

1809 (22–42%)

где R = Me, Et. (*а*) CS_2, NaH-ДМСО, Ar, 50–60 °C, 6 ч; (*б*) RI, ДМСО, *t*°.

Известен ряд методов формирования 1,4-тиазепинового цикла, основанных на взаимодействии функционально замещенных хлорпиридинов с *о*-меркаптоаминами. Пиридобензотиазепин **1810**, полупродукт синтеза ряда антиСПИДовых препаратов, синтезирован циклоконденсацией хлорангидрида **1811** с *о*-аминотиофенолом **1197** [1393].

1811

1197

PhMe, Py

кипяч., 4 ч

1810 (45%)

3-формил-4-хлорхинолин-2(1*H*)-оны **1812** реагируют с 1,4-бинуклеофильным ареном **1197** или его гомологом **1813** в кипящем метаноле с образованием производных хино[4,3-*b*][1,5]бензотиазепин-6(5*H*)-она **1814** [1398].

1812

1197 (R^1 = H)
1813 (R^1 = Me)

MeOH, кипяч.

1814 (60–80%)

где R = Me, Et, Ph; R^1 = H, Me.

Конденсированный 1,4-тиазепин **1815** получен рециклизацией изоксазоло[4,5-*c*]пиридина **1816** под действием цистеамина **1182** [1399].

1816

1182 (R = H)

сплавление, 85%

$Mo(CO)_6$, MeOH, кипяч.

1815 (67%)

Сульфонамид **1817** в условиях реакции свободнорадикального внутримолекулярного замещения превращается в смесь производных 1,2-тиазепина **1818** и **1819** [1400].

1817

Bu_3SnH, AIBN, PhH, кипяч.

1818 (55%) + **1819** (24%)

В работе [1111] рассмотрен многостадийный синтез пирроло[2,1-*b*]пиридо[2,3-*c*][1,5]тиазепин-3(2*H*)-она **1820**, аналога кальциевого антагониста "дилтиазема". Формирование тиазепинового цикла достигается путем внутримолекулярной реакции ацилирования интермедиата **1821**.

1321 → (а) → (б–г) → 1821 → (д) → 1820

где Ar = 4-$MeOC_6H_4$. (*а*) DMTHF (**316**), AcOH, 110 °C, 1 ч, 31%; (*б*) $NaBH_4$, EtOH, кипяч.; (*в*) ArCH(Br)CO_2Et, EtOH, комнатная температура, 5 ч, 81%; (*г*) NaOH, ТГФ-MeOH, комнатная температура, 1ч, 82%; (*д*) PCl_5, CH_2Cl_2, *t*°, 12 ч, 72%.

Другой аза-аналог дилтиазема, пиридиотиазепин **1822**, получен реакцией внутримолекулярного аминирования кислоты **1823** с последующим *N*-алкилированием и *O*-ацетилированием [1389].

1823 → (а) → (б, в) → 1822

где Ar = 4-$MeOC_6H_4$. (*а*) 1-HOBT (1-гидроксибензотриазол), EDC (1-этил-3-(3-диметиламино)пропил карбодиимид гидрохлорид), ДМФА, комнатная температура, 16 ч, 26%; (*б*) $Me_2N(CH_2)_2Cl \cdot HCl$, K_2CO_3, ДМФА, 63%; (*в*) Ac_2O, Py, 60–65 °C, 8 ч, 48%.

Предложено два способа синтеза производного [1,4]тиазепино[3,2-*c*]хинолина **1824**, основанных на конденсации 3-амино-4-меркаптохинолина **1294b** с β-пропиолактоном или β-бромпропионовой кислотой [1099].

1294b: , Py, комнатная температура, 30 мин; Ac_2O — 82%; $Br(CH_2)_2COOH$, NaOH, EtOH, кипяч., 3 ч → $S(CH_2)_2COOH$ / NH_2 → Py, Ac_2O, комнатная температура, 65% →

1824

Трехкомпонентная конденсация Ганча β-кетосульфонов **1825**, ароматических альдегидов и енаминоэфиров **643**, приводящая к образованию аннелированных тиазепинов **1826**, является одним из немногих известных методов, ориентированных на построение пиридинового кольца [1392].

1825 + ArCHO + 643 —EtOH, кипяч.→ 1826

где R = CHO, Boc; R^1 = Alk; R^2 = H; X = Y = CH_2 или X + Y = 1,2-C_6H_4.

Показано, что производное (*L*)-гомоцистеинил-(*L*)-фенилаланина **1827** в условиях кислотного катализа подвергается стереоселективной гетероциклизации в [1,3]тиазепино[2,3-*a*]изохинолин **1828**, промежуточный продукт синтеза биологически активных веществ [1391].

1827 —TFA, CH_2Cl_2, 60 °C, 1,5 ч→ 1828 (82%)

Интересная особенность химического поведения хинобензтиазепинов **1829** в реакциях с хлорангидридами карбоновых кислот рассмотрена в работе [1401]: в присутствии Et_3N продуктами такого взаимодействия являются пентациклические β-лактамы **1830**, тогда как в его отсутствие происходит раскрытие тиазепинового цикла с образованием хинолинов **1831**.

$R^1R^2CHC(O)Cl$; Et_3N, PhH → **1830** (77–98%); PhH → **1831** (R = H)

1829

где R = H, Me, Cl; R^1 = H, Cl; R^2 = Cl, 2-тиенил; R^3 = $SC_6H_4NHC(O)CH_2Cl$.

3.3. ПИРИДИНЫ, АННЕЛИРОВАННЫЕ С ДРУГИМИ ЦИКЛАМИ

За последнее время информация о других классах семи- и восьмичленных *S*-содержащих гетероциклах, конденсированных с пиридином: оксатиепинопиридинах, дитиенопиридинах, пиридотиадиазепинов, тиоцино- и дитиоцинопиридинах довольно малочисленна. Тем не менее, о перспективности исследований в этой области свидетельствует обнаружение среди оксатиепино-, дитиепино- и дитиоцианопиридинов ряда препаратов – блокаторов кальциевых каналов с кардиоваскулярным, антиастматическим и антибронхоконстрикторным действием [1253, 1402, 1403]. Общим методом получения таких соединений – производных дигидропиридина **1832** является трехкомпонентная конденсация циклических β-кетосульфонов **1833**, енаминоэфиров **643** и ароматических альдегидов по Ганчу.

1833 + ArCHO + **643** → (EtOH, диоксан или ДМФА; t° или кипяч.) **1832**

где X = O, SO_2; R = H, NH_2, Ar, Alk etc.; R^1 = Alk, Ar, Het; *n* = 1, 2.

Производные тиоцинопиридина также могут быть синтезированы по Ганчу, исходя из тиациклооктан-3-он-1,1-диоксида **646** ($n = 4$) [530, 584]. Во всех случаях наблюдалось аномальное течение реакции – вместо 1,4-дигидропиридинов получены их 3,4-дигидроизомеры **1834**; последние под действием кислот или термически перегруппировываются в продукты "нормального" строения **648** ($n = 4$), которые обладают кардиоваскулярным, бронхиолитическим и антиастматическим действием [530, 1404].

646 ($n = 4$) + ArCHO + **643** —(EtOH, кипяч.)→ **1834** —(PhMe, кипяч. или ^{+}H)→ **648** ($n = 4$)

где R = Et, $(CH_2)_2N(Bn)Me$.

Производное [1,4]оксатиепино[2,3-*c*]хинолина **1835** может быть получено путем внутримолекулярной циклоконденсации тозилата **1836** [1405].

1836 —(KOH, MeOH)→ **1835** (63%)

где R = 4-MeC_6H_4.

Общий метод синтеза конденсированных производных пиридо[1,3,4]тиадиазепина основан на одностадийном взаимодействии производных хинолин-3-карбальдегида с 4-амино-5-меркапто-1,2,4-триазолами **1837**. Хинолины **1541** (R = Cl) вступают в реакцию с азолами **1837** в условиях основного [1406] или кислотного [1321] катализа с образованием тетрациклических продуктов – [1,2,4]триазоло[3′,4′ : 2,3][1,3,4]тиадиазепино[7,6-*b*]хинолинов **1838**. Интересно отметить, что полученные соединения под действием KOH в кипящем метаноле рециклизуются в производные [1,2,4]триазоло[3′,4′:2,3][1,3]тиазино[6,5-*b*]хинолина **1691** [1331].

где R = Cl; R[1] = H, 6-Me, 6-MeO, 7-Me, 7-Cl; R[2] = Me, Ph, 4-MeC_6H_4, 4-$MeOC_6H_4$, 4-ClC_6H_4, 2,4-$Cl_2C_6H_3$. (*а*) K_2CO_3, ДМФА; (*б*) Pr^iOH, HCl, кипяч., 30 мин, 82–94%; (*в*) 1 экв. KOH, MeOH, кипяч., 1–8 ч, 89–98%.

Аналогичным образом конденсация триазолов **1837** с хинолин-2-онами **1812** приводит к замещенным [1,2,4]триазоло[3′,4′:2,3][1,3,4]тиадиазепино[6,7-c]хинолин-6(5*H*)-онам **1839** с высокими выходами [1407].

где R = Me, Et, Ph; R[1] = Ph, 2-MeC_6H_4, 4-$MeOC_6H_4$, 2-$MeOC_6H_4$, 2-$NO_2C_6H_4$.

Глава 4

ПИРИДИНЫ, АННЕЛИРОВАННЫЕ С МАЛЫМИ S-СОДЕРЖАЩИМИ ЦИКЛАМИ

В литературе последних 10 лет обнаружен единственный пример синтеза производного тииранопиридина **1840** [1408]. При этом тиирановый цикл формируется из соответствующего оксирана **1841** с использованием традиционной методологии [1409].

KSCN

1841 **1840**

Информация по тиетанопиридинам также немногочисленна. Так, описан [1410] флеш-вакуумный пиролиз 2-меркаптоникотиновой кислоты, приводящий к образованию смеси веществ, из которой были выделены пиридотиетан **1842** и продукт межмолекулярной конденсации **1843**.

550 °C, 0,01 мм Hg

1842

1843

В синтезе пиридотиетанов использовано УФ-облучение: фотолиз замещенного тиобарбитурата **1844** приводит к образованию циклоаддукта **1845**

вследствие региоселективного [2+2]-фотоциклоприсоединения, наряду с бициклической структурой **1846** [1411].

$h\nu$, MeCN, N_2, 20 °C

1844 → **1845** + **1846**

Фотохимическая перегруппировка оказалась удобным подходом к синтезу производных [1,3]тиазето[3,2-*a*]пиридина [1320]. Так, при облучении пиридо[2,1-*b*][1,3]тиазинов **1510** или их дигидроаналогов **1167** с хорошими выходами были получены конденсированные тиазетидины – тиазабицикло[4.2.0]октадиены **1674** и **1847**.

1510 —(*a*)→ **1847** (64–68%)

1167 —(*б*)→ **1674** (56–68%)

где R = Et, Bn; R^1 = Me, Et; R^2 = H, фталимидо. (*a*) $h\nu$, 125 W, N_2, диоксан или бензол; (*б*) $h\nu$, 125 W, N_2, Et_2O, 45 мин–3 ч.

Полученные таким образом соединения являются удобными исходными реагентами для синтеза других конденсированных пиридинов. Показано, что при обработке МХПБК тиазетопиридины **1847** подвергаются окислительной перегруппировке с образованием пиридотиазин-1,1-диоксида **1168** и пиридооксатиазепина **1848** с выходами 66 и 6% соответственно. Интересно

протекает восстановление тиазетопиридинов **1847** в условиях гетерогенного катализа: в результате перегруппировки были получены производные тиазоло[3,2-*a*]пиридина **1849**, тогда как обработка гомогенным катализатором Уилкинсона приводит к пиридотиазинам **1850** [1028].

1847: MCPBA, $HCCl_3$, 20 °C → **1168** (66%) + **1848**; H_2, Pd/C, EtOH → **1849**; $(PPh_3)_3RhCl$, PhH → **1850**

Химия конденсированных аналогов тиазетопиридинов преимущественно развивалась усилиями японских исследователей. В первую очередь следует отметить довольно большое количество информации о высокой биологической активности представителей этого класса соединений при их низкой цитотоксичности. Так, среди тиазето[3,2-*a*]хинолинов и соответствующих нафтиридинов обнаружены вещества с антибактериальной активностью или интермедиаты их синтеза [894–896, 1412–1436], антивирусные [1426, 1428] и антиспидовые [1426, 1429–1432] агенты, противоопухолевые и антираковые средства [1426, 1429, 1432]. Практически все рассматриваемые примеры построения гетероциклического скелета данных соединений предполагают формирование тиазетидинового кольца, которое достигается, как правило, в результате алкилирования соответствующего 2-меркаптоазина **1851** с помощью 1,1-дигалогеналканов; выходы конечных продуктов **1852** колеблются от низких до умеренных [1416, 1418–1420, 1422, 1431–1436]. Аналогичным образом тион **1853** удалось превратить в производное [1,3]тиазето[3′,2′ : 1,2]пиридо[2,3-*d*]пиримидина **1854** [1420].

где R = H, Et; R^1 = F или остаток вторичного амина; R^2 = H, Me, Alk, Ar; X = N, CH, CHal, CNH_2. (*а*) R^2CHHal_2, K_2CO_3, ДМФА, 60–115 °C; (*б*) Br_2CHMe, K_2CO_3, ДМФА, KI, 115 °C, 1 ч.

Оригинальная модификация этого метода [1413, 1423–1425] заключается в хлорировании *O*-защищенных 2-алкилтио-4-гидроксихинолинов **1855** посредством нагревания в присутствии SO_2Cl_2 с последующим гидролизом и циклизацией образующихся хлоридов **1856** в основной среде.

где R = H, Hal, AlkO, AcO; R^1 = Alk; R^2 = Ac, Bz; R^3 = F, Ar, остаток вторичного циклического амина; R^4 = H, Hal, NO_2. (*а*) SO_2Cl_2, CH_2Cl_2 или гексан, кипяч.; (*б*) Et_3N, H_2O, ТГФ, кипяч.; (*в*) AcONa, ТГФ, кипяч.

Альтернативный подход к синтезу тиазетохинолинов основан на близкой к реакции Гоулда–Джекобса методологии построения пиридинового кольца [1436]. Так, обработка малоната **1857** эфиром полиосфорной кислоты приводит к образованию смеси изомерных хинолонов **1858** и **1859**.

1858 + **1859**

Под действием дымящей серной кислоты [1,3]тиазетидин-2-илиденмалонат **1860** подвергается циклизации и последующему гидролизу с образованием производного тиазето[3,2-*a*][1,8]нафтиридина **1861** [1420].

1860 → (*a*) **1861**

где R – морфолинил. (*a*) дымящая H_2SO_4, комнатная температура, 12 ч.

Глава 5

КОНДЕНСИРОВАННЫЕ ПИРИДИНЫ, СОДЕРЖАЩИЕ АТОМ СЕРЫ В МОСТИКОВОМ ФРАГМЕНТЕ

Би- и полициклические азины, содержащие сульфидный или другой серусодержащий мостиковый фрагмент, представляют собой особый тип конденсированных систем, принципиально отличающийся от рассмотренных выше. Методы получения подобных соединений, как правило, достаточно специфичны, и уже этот факт вызывает особый интерес. С практической стороны, производные пиридина с сульфидным или карбонилсульфидным мостиком являются удобными полупродуктами синтеза ряда поликонденсированных гетероциклов, в том числе некоторых алкалоидов и родственных соединений [41, 1307–1309, 1311, 1312]. Помимо того, выделенные из карибского морского оболочника *Ecteinascidia turbinata* алкалоиды – эктеинасцидины (Et) общей формулы **1862** – обладают исключительно сильным противоопухолевым действием и пригодны для лечения многих форм рака; в ряде работ [1437–1445] предложены способы получения этих природных соединений, изучено строение и рассмотрены пути биосинтеза.

1862

Et 729 ($R{-}R^2 = H, R^3 = OH$)

Et 743 ($R, R^1 = H, R^2 = Me, R^3 = OH$)

Et 757 ($R = R^2 = Me, R^1 = H, R^3 = OH$)

Et 770 ($R = H, R^1, R^2 = Me, R^3 = OH$)

Et 875 ($R, R^1 = H, R^2 = Me, R^3 = CH(CO_2Me)_2$)

К другой группе серусодержащих морских алкалоидов относятся метаболиты ряда тихоокеанских губок – дискоргабдины А, В **1863**, цитотоксичные ингибиторы топоизомеразы II [1446], выделенный из губки *Latrunculia brevis* и обладающий противомикробным и противоопухолевым действием дискоргабдин D **1864** [1447], и родственные им гептациклические продукты **1865** и **1866** из губки *Prianos melanos*, показавшие *in vitro* антинеопластическую активность [1648]. Рассмотрены [1649] синтетические подходы к получению структур дискоргабдинового типа.

Дискоргабдин A, B
1863

Дискоргабдин D
1864

1865

1866

где R, R^1 = H или Ac; R^2 = OH, H, OAc; пунктирная линия – одинарная или двойная связь.

Одним из наиболее общих подходов к синтезу пиридиновых производных с мостиковой серой является взаимодействие гидроксидов ангидро-4-гидрокси-1,3-тиазолия (тиоизомюнхнонов) и кросс-сопряженных 1,3-тиазиниевых бетаинов с различными диполярофилами. Ряд примеров, описывающих образование соответствующих циклоаддуктов с сульфидным или карбонилсульфидным мостиком, рассмотрен нами ранее (например [1011–1013] раздел 2.5.1. и работы [1307–1312] – раздел 3.3.2.1). В обзорной работе [41] обобщены по состоянию на начало 90-х годов XX века достижения в области реакций циклоприсоединения тиоизомюнхнонов. В общем виде взаимодействие этих высокоактивных 1,3-диполярных реагентов с непредельными соединениями может быть отображено следующей схемой:

Продукты реакции представляют собой, как правило, смеси диастереомеров. Так, тиазолий-4-олат **1867** в результате обработки малеинамидом **32**

с выходом 94% превращается в смесь *экзо*- и *эндо*-стереоизомеров **1868a,b** [1450].

диоксан, N_2, кипяч., 3 ч

1867 **32** (R = Ph)4

1868a (*экзо*) **1868b** (*эндо*)

С другой стороны, реакция производного 1,2,3-триазолина **1869** с мезоионными соединениями **1870** приводит к образованию смеси только двух (из восьми возможных) изомерных спиро[2-аза-7-тиабицикло[2.2.1]гептан[5,4′]-1′,2′,3′-триазолов] **1871** [1451, 1452]. Десульфуризацией полученных циклоаддуктов под действием никеля Ренея получены пиридин-1(2*H*)-оны **1872** [1451].

PhMe, $t°$

1869 **1870** **1871a**

Ni Ренея

1871b **1872**

где R = 4-MeC_6H_4, 4-$MeOC_6H_4$, 4-$NO_2C_6H_4$; R^1 – 4-морфолинил; R^2 = Ph, SPh; R^3 = Ph, 4-$MeOC_6H_4$, 4-$NO_2C_6H_4$.

Простые, функционально незамещенные алкены обычно не вступают в бимолекулярные реакции циклоприсоединения с тиоизомюнхнонами [41]. Тем не менее, активность бензоциклобутена, легко генерируемого *in situ* из

дибромциклобутанового предшественника **1873** и цинковой пыли, оказалось достаточной для образования тетрациклического аддукта **1874** при взаимодействии с внутренней солью **1867**. Обработка полученного эписульфида МХПБК дает с высоким выходом соответствующий сульфоксид **1875**, который при облучении в бензольном растворе перегруппировывается в изомерный продукт **1876**. Оба продукта в условиях дальнейшего окисления претерпевают экструзию SO_2 и расширение цикла, что приводит к выделению производного бензазоцина **1877** с умеренными выходами [1453].

1867, Zn
ДМФА, 95 °С
1873
1874 (70%)
MCPBA
CH_2Cl_2
PhH, *hν*
10 °С, 16 ч
1875 (90%)
1876 (17%)
MCPBA
CH_2Cl_2,
комнатная температура
$-SO_2$
31%
52%
1877

Продуктами взаимодействия тиоизомюнхнонов **1878** или **1867** с *транс*-нитроалкенами **1879** являются, в зависимости от условий синтеза и строения реагентов, циклоаддукты **1880** и **1881** или смеси диастереоизомерных дигидротиофенов **1882**; последние представляют собой результат дальнейшей трансформации смеси диастереомерных аддуктов типа **1880**, промежуточное образование которых установлено с помощью ^1H ЯМР-мониторинга реакции при 0 °С [1454, 1455].

где (*а*) Ar = 4-$MeOC_6H_4$; R = Ph; CH_2Cl_2, –10 °C, 4 ч, 67%; (*б*) R = *D*-галакто-$(CHOAc)_4CH_2OAc$, *D*-манно-$(CHOAc)_4CH_2OAc$; PhMe, 44–60%; (*в*) Ar = Ph, 4-$MeOC_6H_4$, 4-$NO_2C_6H_4$; R = Ph; CH_2Cl_2, 25 °C, 4–48 ч, 90–98%.

Мостиковый тетрациклический сульфид **1883** получен в ходе реакции циклоприсоединения малеинамида **32** (R = Me) к диполярному тиазолопиримидину **1884**. Полученный продукт при длительном стоянии в растворе десульфируется до конденсированного пиримидина **1885** [1456].

1883 (63%)

1885

Иногда в реакцию с активными олефинами вместо тиазолий-4-олатов вводят их стабильные предшественники, из которых *in situ* образуются мезоионные интермедиаты. Данный подход удобен тем, что позволяет получать серусодержащие циклоаддукты одностадийно. Из диазоамидов **1886** и *N*-фенилмалеинамида **32** в присутствии каталитических количеств ацетата родия были синтезированы 4,9а-эпитио-1,3,5-триоксопергидропирроло[3,4-*g*]индолизины **1887** в виде смесей диастереомеров [1457, 1458].

1886

32 (R = Ph), $Rh_2(OAc)_4$, ксилол, кипяч.

через

1887

где R = Ph; R^1 = Me, OMe.

Ряд примеров введения мезоионных диполей, генерируемых *in situ* из вторичных тиоамидов и хлорангидридов α-бромкарбоновых кислот, в реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения описан в работе [1459]. Показано [1450], что взаимодействие тиоамидов **1888** с малеиновым ангидридом **567** или малеинамидами **32** приводит через формирование тиоизомюнхнонового интермедиата к конденсированным эпитиопиридинам **1889** наряду с тиазолами **1890**. Выход и процентное содержание продуктов в смеси зависят от соотношения исходных реагентов и времени протекания реакции.

1888

диоксан, N_2, кипяч., 30 мин–3 ч

567 (X = O)

32 (X = NMe, NPh)

где R = H, Me, Ph; R^1 = Me, Ph, 4-MeC_6H_4; X = NPh, NMe, O.

Представители иной мезоионной системы – гидроксиды ангидро-4-гидрокси-2-оксо-1,3-тиазиния, представляют собой активные 1,4-диполи и легко вступают в реакции регио- и стереоспецифичного циклоприсоединения как с электронодонорными, так и с электронодефицитными алкенами с образованием циклоаддуктов, содержащих карбонилсульфидный мостик. В частности, взаимодействие бетаина **1891** с тетрацианоэтиленом (ТЦЭ, **1892**) [1310] или 1-(4-морфолино)циклопентеном (**1893**) [1307] приводит к соединениям **1894** и **1895** соответственно.

(NC)$_2$C=C(CN)$_2$ **1892**

1891

1893

CH_2Cl_2, комнатная температура

1894 (98%)

1895 (87%)

Реакции подобного рода могут также осуществляться внутримолекулярно. Производные пирроло[2,1-*b*][1,3]тиазиния **1896** в кипящем ксилоле циклизуются в 1-тиа-4*a*-азациклопента[*c*, *d*]индены **1897a** и **1897b** [1311]. Дальнейшее нагревание последних сопровождается элиминированием карбонилсульфида и образованием соединения **1898** в виде смеси диастереомеров (5 : 1). Спироциклоаддукты **1899** синтезированы путем обработки субоксидом углерода **1642** содержащих активный кетен-*S*,*S*-ацетальный фрагмент тиолактамов **1900** [1311].

где R = **a**) Me; **b**) H; X = **a**) $(CH_2)_2$; **b**) $C(CH_3)$.

Из числа прочих методов построения серусодержащих мостиковых систем следует отметить трехкомпонентное взаимодействие пиридиниевых илидов **1901**, диметилацетилендикарбоксилата (ДМАД, **235b**) и различных спиртов, которое приводит к образованию производных 6-тиа-3-азатрицикло[5.3.1.0^{3,8}]ундека-4,9-диена **1902**; тем не менее, в ряде случаев, например, при введении в реакцию *трет*-бутанола, вместо трициклических аддуктов с низкими выходами были получены 4-тиа-1-азатетрацикло[5.4.0.0^{5,11}.0^{6,8}]ундека-2,9-диены **1903** [1460]. Согласно патентным данным [1461], соединения **1902** являются регуляторами деятельности пищеварительного тракта.

где R, R^1 = H, Me; R^2 = Me, Et; R^3 = Me, Et, Pr, Pr^i, Bu, Bu^i, Bu^t, Bn, аллил.

Продуктами взаимодействия (1-пиридинио)тиоароиламинидов **1904** с ДМАД являются 5-тиа-2,3-диазатрицикло[4.3.2.0^{2,7}]ундека-3,8,10-триены **1905**, очевидно, образующиеся в результате перегруппировки первичных пиридо[1,2-*d*][1,3,4]тиадиазепиновых аддуктов **1906** [1462,1463].

ДМАД

$HCCl_3$, 50–60 °C

1904

1906

1905 (1–35%)

где R = Ar, 2-тиенил; R^1, R^2 = H, Me.

Предложен способ получения производных тиенотиопирана **1907** – ингибиторов карбоангидразы, обладающих способностью снижать внутриглазное давление [1464, 1465]. Ключевой стадией формирования трициклического скелета является внутримолекулярная циклоконденсация соединений **1908**, промотируемая триметилалюминием.

$(CH_3)_3Al$

PhMe, кипяч.

1908

1907

где R = $ArCH_2$, Alk; R^1 = Alk, $AlkO(CH_2)_n$.

Недавно была обнаружена необычная реакция: соль нитрилия **1909** взаимодействует с 2-метилтиофеном **1910**, выступающим в данном случае в роли енофила, с образованием гексахлорантимоната 3-азониа-6-тиабицикло[3.2.1]окт-3-ена **1911** вместо ожидаемых продуктов замещения по Губену-Хешу в ароматическое ядро [1466].

1909 + **1910** —(MeCN, 20 °C, 15 ч)→ **1911** (90%)

Различные *N*-α-галогенсульфонилазины вступают в реакции циклизации как ионного, так и радикального типа, представляя таким образом удобный материал для синтеза азот- и серусодержащих гетероциклов, в том числе и мостикового типа [1467]. Так, внутримолекулярное алкилирование сульфонамидов **1912** приводит к трициклическим сультамам **1913** с высокими выходами, а из бициклических азинов **1914** в стандартных условиях генерирования свободных радикалов были получены продукты 7-*эндо*-циклизации и восстановительного дегалогенирования – **1915** и **1916** [1468].

1912 (n = 0–2) —(1,2 экв. $KN(SiMe_3)_2$, ТГФ, –78°...25 °C)→ **1913** (83–86%)

1914 (n = 1, 2) —(Bu_3SnH, AIBN, PhH, кипяч.)→ **1915** + **1916**

Аналогичным образом, из сульфонамида **1917** синтезированы сультамы **1918** и **1919** [1469].

1917

Bu_3SnH, AIBN; PhH, 60 °C

1918 (16%) + **1919** (7%)

Согласно данным работы [1470], *N*-(бут-3-енил)тиофталимиды **1920** в мягких условиях подвергаются внутримолекулярному фотоциклоприсоединению по типу реакции Патерно–Бюхи с образованием конденсированных тиетанов **1921**, наряду с продуктами дальнейшего фотолиза **1922**.

1920 ($NCH_2CH_2CR{=}CR^1CR^2$) — $h\nu$, PhH, N_2; 0 °C, 1 ч →

1921 (24–63%) + **1922** (11–32%)

где R, R^2 = H, Me; R^1 = H, Me, Ph.

Глава 6

СПИРОСОЧЛЕНЕННЫЕ КОНДЕНСИРОВАННЫЕ *S*-СОДЕРЖАЩИЕ ПИРИДИНЫ

Нетривиальность химии серусодержащих азаспиранов, которые представляют собой особый тип конденсированных систем, привлекает внимание многих исследователей; в большинстве случаев, методы синтеза этих соединений существенно отличаются от таковых для других би- и полициклических структур. Информация о способах получения и биологической активности спиро[пиперидин-4, C'_n-гетероциклов], в том числе и тиаазаспироцикланов, по состоянию на конец 80-х годов XX века систематизирована в обзоре [1471]. Отдельные аспекты химии *S*-функциональных спиропиридинов позже были освещены в диссертационных работах [65, 1472]. Весь материал по данной тематике можно условно разделить на две группы: азаспираны, конденсированные с серусодержащими циклами, как правило, тиофеновым или тиазольным; тиаазаспираны – производные пиридина, спироатом которых непосредственно связан с атомом серы.

Общим способом получения спироциклогексантиено[2,3-*b*]пиридинов является циклизация соответствующих 2-алкилтиопиридин-3-карбонитрилов по Торпу. Так, из замещенных азаспиранов **1923** синтезированы трициклические продукты **1924** [1473, 1474].

1923a,b —KOH, EtOH или ДМФА→ **1924a,b** (54–94%)

где **a**) R = NH_2, R¹ = CN, Ar = 4-BrC_6H_4; **b**) R = Me, R¹ = C(O)NHPh, Ar = = 4-ClC_6H_4.

Аналогичным образом, из спиросочлененного лактама **1925** в основной среде образуется тиенопиридин **1926a** [1475]. Производное тиенопиридина **1926b** было получено в результате алкилирования вицинального меркаптонитрила **1927** в присутствии избытка щелочи [1476].

где **a**) R = CN, X = O, Ar = 4-BrC_6H_4, 71%; **b**) R = 5-Ph-тиазол-2-ил, X = NH, Ar = 4-$MeOC_6H_4$, 57%.

Оригинальным подходом к синтезу конденсированных спироазинов является фотоциклизация енамида **1928**, которая приводит к тиено[2,3-*c*]пиридину **1929** с хорошим выходом [1477].

Удобным методом получения спиротиазолопиридинов является алкилирование соответствующих производных 2-меркаптопиридина или их солей 1,2-дибромэтаном в присутствии KOH [1473, 1475, 1476, 1478, 1479]. Из тиолатов **1930** таким способом синтезированы соединения **1931**.

где X – связь или NCH_3.

Описан синтез ряда пептидомиметиков, относящихся к группе спиро[пирролидин-2,6′-тиазоло[3,2-*a*]пиридина] [1480, 1481]. Так, производное

пролина **1932** в условиях амидирования по методу Мукаямы подвергается нестереоселективной гетероциклизации с образованием смеси диастереомерных продуктов **1933a** и **1933b** (1 : 1, 83%); последний из изомеров в три стадии превращен в спиролактам **1934**, являющийся модулятором допаминовых D_2-рецепторов [1481].

Et_3N, CH_2Cl_2

1932 **1933a** **1933b** **1934**

Более детально изучены производные пиридина, спиросочлененные с различными серусодержащими циклами. Среди соединений данной группы обнаружены иммуномодуляторы [1482], M_1-мускариновые агонисты [1483], антиаритмики [1484], препараты, регулирующие деятельность ЦНС [1485–1487]. Помимо того, различные *N*-замещенные производные спиро[бензо[*c*]тиофен-1(3*H*),4'-пиперидина] **1935** являются антагонистами тахикининовых (нейрокининовых) NK_1, NK_2 и NK_3-рецепторов [1488–1492], а также оказывают анксиолитическое действие и выступают в роли сильных регуляторов активности сигма-рецепторов [1493, 1494]. Ряд спироциклических алкалоидов, обладающих иммуноподавляющими свойствами – 6-гидрокситиобинуфаридин **1936** и три его аналога – выделены из китайского растения *Nuphar pumilium* [1495]; свойства и строение некоторых нуфаровых алкалоидов рассмотрены в работе [1496].

1935 ($n = 0, 1$)

6-гидрокситиобинуфаридин **1936**

Производные спиротиирана чаще всего синтезируют общеизвестным [57] способом – анионотропным замещением атом кислорода на атом серы в оксирановом цикле. Так, соединение **1937** в присутствии роданида аммония превращается в серусодержащий продукт **1938** [1213].

С другой стороны, конечными продуктами обработки 3,6-диазагомоадамантан-9-спирооксиранов **1939** системой NH_4SCN–AcOH являются производные 1,3-оксатиолана **1940**; спиротиираны **1941** синтезированы рециклизацией гетероспиранов **1939** и **1940** под действием роданида калия. Описаны условия десульфуризации полученных соединений [1497].

где R = H, Me; R^1 = Me, Ph.

Циклоконденсация производного 1,3-тиазина **1670** и замещенной акриловой кислоты **1671** приводит к образованию смеси 1,8а-эпитиоиндолизина **1942** – конденсированного производного спиропиперидин-2,2′-тиирана, и продукта элиминирования серы – индолизина **1943** [1318].

1942 (10%) **1943** (11,5%)

где R = Et; R[1] – фталимидо.

Спиросочлененные с тиетановым циклом изохинолины **1944** и **1945** получены в результате региоселективного [2 + 2]-фотоциклоприсоединения различных олефинов к C=S-связи тиогомофталимидов **1946a–c** по типу реакции Патерно-Бюхи. Процесс взаимодействия этих же тиогомофталимидов с инденом **1947** завершается образованием только двух стереоизомеров из четырех возможных – например, 2,4,4-триметил-1-оксо-3-тиоксо-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин **1946c** в аналогичных условиях превращается в фотоаддукты **1948** [1498].

$Me_2C{=}C(Me)R$, MeCN, *hv*, комнатная температура → **1944** (88–91%)

$Me_2C{=}CMe_2$, MeOH, *hv*, комнатная температура, X = S, Y = O → **1945** (45%)

(1947), MeCN, *hv*, 10 ч, X = S, Y = O → **1948a** (27%) + **1948b** (18%)

1946a-c

где R = H, Me; **1946**: **a**) X = Y = S; **b**) X = O, Y = S; **c**) X = S, Y = O.

Фотохимия ряда *N*-замещенных тиоаналогов глутаримида была рассмотрена в работе [1499]. При этом отмечено образование конденсированных тиетанов; в частности, основным продуктом внутримолекулярной фотореакции *N*-3,4-диметил-3-пентенилмонотиоглутаримида (**1949**) является [2 + 2]-циклоаддукт **1950**. По мнению авторов производные тиетана выступают в роли интермедиатов в большинстве подобных реакций с участием других тиолактамов, однако в ходе синтеза подвергаются дальнейшему расщеплению.

hν, PhH, 2 ч

1949 → **1950** (29%)

Известен ряд примеров синтеза спиротиоланов и их конденсированных аналогов. Производное 1-тиа-8-азаспиро[4.5]декана **1951** синтезировано циклоконденсацией α,β-непредельного эфира **1952** с эфирами тиомолочной кислоты [1483].

1) HSCH(Me)COOR, NaH ДМСО, комнатная температура, 20 ч
2) 1 N HCl, кипяч.

1952 → **1951**

где R = Me, Et.

1′-*трет*-Бутоксикарбонил-спиро[бензо[*c*]тиофен-1(3*H*),4′-пиперидин **1953a**, прекурсор ряда биологически активных препаратов, получен в четыре стадии из *о*-бромбензилмеркаптана (**1954**) [1489]. Продукты аналогичного строения **1953b,c** также выделены в результате внутримолекулярной конденсации 4,4-дизамещенных пиперидинов **1955** [1492].

1954 —*а–г*→ **1953a-c** ←*д*— **1955** (*n* = 1, 2)

где **1953: a)** R = Bu^t, *n* = 1; **b)** R = Et, *n* = 1; **c)** R = Et, *n* = 2. (*а*) BuLi, ТГФ, –78 °C; (*б*) N-Boc-4-оксопиперидин (**365**, R = Boc), ТГФ; (*в*) 4N H_2SO_4, кипяч., 14 ч; (*г*) NaOH, $(Bu^tOC(O))_2O$; (*д*) TsCl, Py–CH_2Cl_2.

Обработка пиперидин-4-она **365** тиомолочной кислотой в присутствии эфирата трифторида бора приводит к образованию гетероспирана **1956** [1485].

HSCH(Me)COOH; $BF_3 \cdot Et_2O$, CH_2Cl_2, 0 °C

365 (X = N-Me) → **1956**

Полученные в ходе взаимодействия кетонов **365** и производного цистеина **1957** 1-тиа-3,8-диазаспиро[4.5]деканы **1958** оказались удобными синтонами для получения биоактивных трициклических продуктов **1959** [1482].

365 + $HCl \cdot H_2N$–CH(COOEt)–CH_2SH (**1957**) → **1958** (COOEt) → RN=C=Y → **1959** (45–87%)

где R = Ph, 4-ClC_6H_4, 4-FC_6H_4, 4-MeC_6H_4; X = NMe, NCH_2Ph, $N(CH_2)_2Ph$; Y = O, S.

Хинуклидин-3-спиро-2′-(тиазолидин-4′-оны) **1960** легко образуются в результате трехкомпонентной конденсации хинуклидин-3-она (**1961**), тиогликолевой или тиомолочной кислот и ацетата аммония [1500].

1961 → $HSCH(R)CO_2H$, NH_4OAc; PhH, кипяч. → **1960** (R = H, Me)

В патентах [1486, 1487] описан способ получения смеси изомерных тиадиазаспиранов **1962** и **1963**, основанный на рециклизации *N*-замещенных 1-тиа-6-азаспиро[2.5]октанов **1964** под действием нитрилов в условиях кислотного катализа. Спиротиазолин **1963** (R, R^1 = Me) также синтезирован альтернативным путем, исходя из 4-ацетамидометил-4-гидрокси-*N*-метилпиперидина **1965** [1487].

$$\text{1964} \xrightarrow[\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O или H}_2\text{SO}_4]{\text{R}^1\text{CN}} \text{1962} + \text{1963}$$

$$\text{1965} \xrightarrow{\text{P}_2\text{S}_5,\ 220\ °\text{C},\ 30\ \text{мин}} \text{1963}\ (\text{R, R}^1 = \text{Me})$$

Предложен [1501] простой и эффективный метод синтеза 4-оксо-спиро[тиазолидин-2,2′(1′*H*)хинолинов] **1966**, предполагающий последовательную обработку 3,4-дигидрохинолин-2(1*H*)-тиона (**1967**) гидридом натрия и α-бромацетамидами. Вызывает интерес тот факт, что для успешного протекания реакции необходимо использование только 0,5 экв. алкилирующего агента: при эквимолярном соотношении исходных соединений выходы конечных продуктов составляют ≤50%. Предположительно, натриевая соль тиона **1967** имеет оптимальное значение pK_a для депротонирования амидной NH-группы, способствуя тем самым процессу спироциклизации.

$$\text{1967} \xrightarrow[20\ °\text{C},\ 1\ \text{ч}]{\text{NaH, ТГФ}} [\text{Na}^+] \xrightarrow[\text{ТГФ},\ 20\ °\text{C}]{0{,}5\ \text{экв. BrCH}_2\text{C(O)NHR}} [\text{RHN(O)C}] \longrightarrow \text{1966}\ (38\text{–}100\%)$$

где R = Me, циклопропил, аллил, $CH_2C{\equiv}CH$.

Производное 1,3,4-тиадиазола **1968** выделено в результате промотируемого хлоридом цинка ацетилирования тиосемикарбазона **1969** [1502].

$$\text{1969} \xrightarrow[20\ °\text{C}]{\text{Ac}_2\text{O, ZnCl}_2} \text{1968}\ (49\%)$$

Специфическим, и в то же время наиболее часто используемым методом получения гетероспиранов, содержащих фрагмент 1,3-дитиоланового или 1,3-дитианового циклов, является дитиоацетализация карбонильных производных различных моно- и полициклических азинов. Этот синтетический прием широко применяют в многостадийных синтезах ряда природных полициклических азинов для временной защиты карбонильной функции; таким образом, споридитиокетали выступают в роли удобных интермедиатов во многих процессах получения природных продуктов, преимущественно алкалоидов или их близких аналогов. В качестве примера можно привести энантиоселективный синтез (-)-эпилупинина **1970** [1503]: последние две стадии включают дитиоацетализацию хинолизин-1-она **1971** и обессеривание полученного спиродитиолана **1972**.

1971 —(*а, б*)→ **1972** —(*в*)→ **1970**

где (*а*) $HS(CH_2)_2SH$, $BF_3 \cdot Et_2O$; (*б*) $LiAlH_4$, 94%; (*в*) Na, N_2H_4, $HO(CH_2)_2OH$, $t°$, 76%.

Альтернативным вариантом образования спиродитиолановой системы является трансацетализация соответствующих 1,3-диоксолановых или -диоксановых производных [1504, 1505]. Так, на одном из этапов многостадийного процесса синтеза индолизиновых алкалоидов, ранее выделенных из кожных секреций южноамериканских лягушек видов *Dendrobates*, циклический ацеталь **1973** с высоким выходом был превращен в 1,4-дитиа-3-азаспиро[4.5]декан **1974** [1505].

1973 —($HS(CH_2)_2SH$; $BF_3 \cdot Et_2O$, CH_2Cl_2)→ **1974** (88%)

Обычно для введения спиродитиоацетального фрагмента в пиридиновое кольцо применяют систему 1,2-этандитиол-$BF_3 \cdot Et_2O$ в инертном растворителе; восстановительную десульфуризацию осуществляют, как правило, в присутствии катализатора – никеля Ренея в этаноле [1503–1506]. Известен также ряд специальных методов снятия тиоацетальной защиты с регенерацией карбонильной функции, применяемых в случае тиокеталей азотсодержащих гетероциклов: удобными реагентами для такого рода гидролиза являются $(CH_2O)_n/Me_2CO$ в присутствии кислотного катализатора Дауэкс 50W [1507], или система $PhI(OC(O)CF_3)_2$ (PIFA) – $MeCN/H_2O/CF_3COOH$ [1508].

Регионаправленность процесса дитиоацетализации при наличии двух кетогрупп была рассмотрена в работах [1509, 1510] на примере ряда азастеро-

идов. При обработке 8-азагонана и его аналогов **1975** этандитиолом в трифторуксусной кислоте получены дитиолановые производные **1976** и **1977**, в зависимости от строения исходного субстрата могут образовываться либо индивидуальные изомеры, либо их смеси.

$HS(CH_2)_2SH$, TFA; 20 °C, 5–7 дней

1975 **1976** **1977**

где R = H, MeO; R^1 = H, Me; R^2 = H, Me, Et; X – связь, CH_2, CMe_2.

Спироциклические продукты **1978** выделены в результате взаимодействия 3-нитро-4-хлорхинолин-2(1*H*)-онов **1979** с 1,2-этандитиолом в присутствии основания [1511].

$HS(CH_2)_2SH$, Et_3N; ДМФА *или* PhH, 20 °C

1979 **1978** (47–65%)

где R = H, NO_2.

Известен ряд частных методов построения спиродитиановых систем. К примеру, внутримолекулярная циклизация 3-циано-*N*-[2-(1,3-дитиан-2-ил)этил]-1,4,5,6-татрагидропиридина (**1980**) приводит к производному хинолизина **1981** [1512].

12-краун-4

1980 **1981**

Полициклический азин **1982**, являющийся интермедиатом в одном из методов получения алкалоида (±)-аспидоспермина, синтезирован восстановительной циклоконденсацией индола **1983** [1513].

BnO(CH$_2$)$_2$ — DIBAL — Et — 1983 — 1982

Показано, что последовательное литиирование и обработка силилдитиоацеталя **1984** ω-бромпропилизоцианатом приводит к образованию спиролактама **1985** с хорошим выходом [1514].

1) BuLi, ТГФ, –78 °С
2) Br(CH$_2$)$_3$NCO, ТГФ –78°...–30 °С

1984 → [интермедиаты] → **1985** (78%)

В предложенном [1515] методе синтеза алкалоида (±)-стилопина ключевыми "билдинг-блоками" для построения гексациклического скелета конечного продукта являются литиевая соль 1,3-дитиана **1986** и бортрифторидный комплекс 3,4-дигидроизохинолина **1987**: циклоконденсацией этих соединений в мягких условиях получен лактам **1988**.

1986 + **1987** ($N \cdot BF_3$) — ТГФ, –76 °С, 2 ч →

1988 (66%)

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Важнейшей фундаментальной проблемой синтетической органической химии является создание новых хемо-, регио-, стерео- и энатиоселективных методов синтеза полифункциональных карбо- и гетероциклов, обладающих практически полезными свойствами, среди которых особое место занимают производные пиридина и его конденсированных аналогов. При этом разрабатываемые методы должны не только основываться на простых и промышленно доступных субстратах и реагентах, характеризоваться низкой себестоимостью конечных продуктов, но и являться экологически безвредными. В связи с этим в последнее время резко возрос интерес к однореакторному ("*one-pot*") синтезу, который включает две группы реакций: последовательные реакции, в процессе осуществления которых добавляют другой реагент, субстрат, катализатор или изменяют температуру их проведения без выделения промежуточных продуктов и каскадные реакции, протекающие в одних и тех же условиях без добавления каких-либо других реагентов или катализаторов, причем на каждой последующей стадии происходит преобразование функциональных групп, образующихся на предыдущих стадиях. Особый интерес представляют многокомпонентные каскадные процессы, что нашло отражение в ряде обзоров [1516–1526]. Они могут служить основой как направленного органического синтеза, так и комбинаторной химии, позволяющей с использованием автоматизированных высокотехнологичных приемов одновременно осуществлять синтез нескольких тысяч образцов для биологического скрининга (см., например, [1527–1535]).

Анализ именных реакций в органической химии свидетельствует о том, что многие из них, особенно приводящие к гетероциклическим соединениям, основаны на использовании методологии каскадной гетероциклизации. В качестве примеров можно привести довольно часто упоминаему в монографии реакцию Ганча – получение замещенных пиридинов циклоконденсацией эфиров β-кетокислот или β-дикетонов с альдегидами и аммиаком [1536, 1537]; Гаттермана–Скита – синтез производных пиридина конденсацией натриймалонового эфира с дихлорметиламином (как вариант реакции Ганча) [1538]; Гауреcки–Торпа – образование производных пиридина в результате циклоконденсации эфира (амида) циануксусной кислоты и α-аллилацетоуксусного эфира с аммиаком [1539, 1540]; Дёбнера – получение хинолинкарбоновых кислот конденсацией ароматических, гетероароматических или конденсированных полициклических аминов с альдегидами и пировиноградной кислотой [1541]; Ульмана–Фетвадяна – синтез бензоакридинов конденсацией β-нафтола с альдегидами и ароматическими аминами [1542] и многие другие.

В заключение следует отметить, что методология однореакторной многокомпонентной конденсации, протекающей по схеме каскадной гетероциклизации, как видно из многочисленных обсуждаемых в данной работе исследований в области химии конденсированных пиридинов, аннелированных с разнообразными типами серусодержащих гетероциклов, несомненно найдет дальнейшее развитие в этой весьма перспективной и бурно развивающейся области органической и биоорганической химии. Создание новых групп биологически активных препаратов, а также высокий фармакологический потенциал производных таких классов, как тиенопиридины, тиопиранопиридины, пиридотиадиазины и тиазетохинолины и других конденсированных пиридинов, постоянно стимулируют появление ряда оригинальных методологий, нестандартных подходов, регио- и стереоселективных методов, которые обогащают синтетические возможности химии азагетероциклов. В той же мере, внимание химиков-органиков привлекают далеко не исчерпанные ресурсы S-функциональных азинов как синтонов, что уже на текущий момент позволяет осуществлять многие превращения из числа казавшихся ранее недоступными. Рассмотренные в настоящей работе данные о методах синтеза, химическом поведении и биологическом действии серусодержащих пиридинов позволяют, по нашему мнению, хотя бы в некоторой степени очертить горизонты всестороннего развития как отдельных школ и направлений, так и данного раздела гетероциклической химии в целом, а также акцентировать внимание на наиболее перспективные пути научных изысканий в этой области. На основании анализа обобщенной информации, можно ожидать дальнейшего плодотворного роста исследований, посвященных разработке новых синтетических методов и изучению свойств конденсированных серусодержащих пиридинов.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Лукевиц Э.* Производные пиридина в арсенале лекарственных средств: (К 150-летию химии пиридина) // Химия гетероцикл. соединений. 1995. С. 723.
2. *Селимов Ф.А., Джемилев У.М., Пташко О.А.* Металлокомплексный катализ в синтезе пиридиновых оснований. М.: Химия, 2003. С. 3.
3. *Петренко Д.С.* Пиридиновые и хинолиновые основания. М.: Металлургия, 1973.
4. *Чумаков Ю.И.* Пиридиновые основания. Киев: Техника, 1956.
5. *Теддер Дж., Нехватал А., Джуб А.* Промышленная органическая химия. М.: Мир, 1977. С. 176–179.
6. *Бова Л.М.* // Хим. пром-сть за рубежом. 1983. № 9. С. 1–16.
7. *Мельников Н.Н., Новиков Н.Г., Хаскин Б.А.* Химия и биологическая активность дипиридинов и их производных. М.: Мир, 1975.
8. *Мельников Н.Н.* Пестициды: Химия, технология и применение. М.: Химия, 1987. С. 511–523.
9. *Yates F.S.* Pyridines and their benzo derivates: Application // Comprehensive heterocyclic Chemistry / Ed. A.J. Boulton, A.McKillor. Oxford: Pergamon press, 1982. Vol. 2. P. 511–524.
10. *Преображенский Н.А., Генкин Э.И.* Химия органических лекарственных веществ. М.: Госхимиздат, 1953. С. 113–163.
11. Заявка 3242518 ФРГ. Pyridinderivate, ihre Herstellung und Verwendung. Заявл. 1984; РЖХим. 1985. 30453П.
12. Пат. 4407806 США. Заявл. 1983; РЖХим. 1984. 160370 П.
13. *Litvinov V. P., Rodinovskaya L. A., Sharanin Yu.A.* et al. // Sulfur Rep. 1992. N 13. P. 1.
14. *Артемов В.А., Иванов В.Л., Литвинов В.П.* // Химия гетероцикл. соединений. 2000. С. 435.
15. *Озолс Я., Виганте Б., Дубурс Г.* // Там же. 1994. С. 1603.
16. *Литвинов В.П., Якунин Я.Ю., Дяченко В.Д.* // Там же. 2001. С. 41.
17. *Ким Д.Г., Пряхина О.В.* // Там же. 1996. С. 1026.
18. *Sekhar B.C., Ramadas S.R., Ramana D.V.* // Heterocycles. 2000. Vol. 53. P. 941.
19. *Ким Д.Г., Брисюк Н.П.* // Химия гетероцикл. соединений. 1991. С. 1155.
20. *Саусиньш А.Э., Дубур Г.Я.* // Там же. 1992. С. 435.
21. *Юровская М.А., Митькин О.Д.* // Там же. 1999. С. 437.
22. *Дабаева В.В., Норавян А.С., Енокян Б.Д., Мадакян В.Н.* // Хим. журн. Армении. 1997. Т. 50. С. 83.
23. *Пароникян Е.Г., Норавян А.С., Вартанян С.А.* // Хим.-фарм. журн. 1987. Т. 21, № 5. С. 536.
24. *Ким Д.Г., Гаврилова Л.В.* // Химия гетероцикл. соединений. 1997. С. 1603.
25. *Литвинов В.П., Кривоколыско С.Г., Дяченко В.Д.* // Там же. 1999. С. 579.
26. *Литвинов В.П.* // Успехи химии. 1999. Т. 68. С. 817.
27. *Литвинов В.П.* // Изв. РАН. Сер. хим. 1998. С. 2123.
28. *Литвинов В.П., Роман С.В., Дяченко В.Д.* // Успехи химии. 2000. Т. 69. С. 218.
29. *Литвинов В.П., Роман С.В., Дяченко В.Д.* // Там же. 2001. Т. 70. С. 343.
30. *Литвинов В.П.* // Там же. 1999. Т. 68. С. 45.
31. *Шаранин Ю.А., Гончаренко М.П., Литвинов В.П.* // Там же. 1998. Т. 67. С. 442.
32. *Родиновская Л.А., Шестопалов А. М., Шаранин Ю.А., Литвинов В.П.* // Енамины в органическом синтезе. Свердловск: УрО АН СССР, 1989. С. 48.

33. *Скрастиньш И.П., Дубур Г.Я.* // Химия гетероцикл. соединений. 1992. С. 781.
34. *Litviniov V.P.* // Phosphorus, Sulfur, Silicon Relat. Elem. 1993. Vol. 74. P. 139.
35. *Becher J.* // Dan. Kemi. 1986. Vol. 67. P. 215; РЖХим. 1987. 5 Ж 241.
36. *Timari G., Hajos G., Riedl Z.* et al. Molecules: (Online journal). Avail. http://www.mdpi.net/molecules/. 1996. N 1. P. 236.
37. *Undheim K.* // Heterocycles. 1981. Vol. 15. P. 1349.
38. *Gronowitz S., Hörnfeldt A.-B.* // Progress in heterocyclic chemistry / Ed. H. Suschitzky, E.F.V. Scriven. Oxford: Pergamon press, 1991. Vol. 3. P. 21.
39. *Babaev E.V.* // J. Heterocycl. Chem. 2000. Vol. 37. P. 519.
40. *Шевазова Ю.И., Станинец В.И.* // Укр.-хим. журн., 2002. Т. 68. С. 67.
41. *Osterhout M.H., Nadler W.R., Padwa A.* // Synthesis. 1994. P. 123.
42. *Tominaga Y.* // J. Heterocycl. Chem. 1989. Vol. 26. P. 1167.
43. *Abdel-Latif F.F., Shaker R.* // Topics in heterocyclic systems – synthesis, reactions and properties. 1996. Vol. 1. P. 87.
44. *Klemm L.H.* // Trends Heterocycl. Chem. 1997. Vol. 5. P. 37; Chem. Abstr. 1999. Vol. 130. 66406.
45. *Hermecz I.* // Adv. Heterocycl. Chem. 1998. Vol. 72. P. 225.
46. *Hermecz I.* // Ibid. Vol. 69. P. 89.
47. *Maruoka H.* // Fukuoka Daigaku Yakugaku Kiyo. 1998. Vol. 22. P. 1; Chem. Abstr. 1998. Vol. 128. 192497.
48. *Литвинов В.П., Промоненков В.К., Шаранин Ю.А., Шестопалов А.М.* // Итоги науки и техники. Органическая химия. М.: ВИНИТИ, 1989. Т. 17. С. 72.
49. *Шаранин Ю.А., Промоненков В.К.* // Там же. С. 158.
50. *Клокол Г.В., Промоненков В.К., Шаранин Ю.А., Литвинов В.П.* // Там же. С. 296.
51. *Шаранин Ю.А., Промоненков В.К., Литвинов В.П.* // Там же. 1991. Т. 20, ч. 1/2.
52. *Sabnis R.W., Rangnekar D.W., Sonawane N.D.* // J. Heterocycl. Chem. 1999. Vol. 36. P. 333.
53. *Кайгородова Е.А., Василин В.К., Крапивин Г.Д.* Аминотиено[2,3-*b*]пиридины в синтезе конденсированных гетероциклов. Краснодар, 2001. Деп. в ВИНИТИ, № 1901-B2001; РЖХим. 02.04–19Ж.213 ДЕП.
54. *Бабичев Ф.С., Шаранин Ю.А., Литвинов В.П.* и др. Внутримолекулярное взаимодействие нитрильной и CH-, OH- и SH-групп. Киев: Наук. думка, 1985.
55. *Бабичев Ф.С., Шаранин Ю.А., Промоненков В.К.* и др. Внутримолекулярное взаимодействие нитрильной и аминогрупп. Киев: Наук. думка, 1987.
56. *Wilson K.A.* // Diss. Abstr. Intern. B. 1992. Vol. 53 P. 1380; Chem. Abstr. 1994. Vol. 120. P. 323314.
57. *Schneller S.W.* // Intern. J. Sulphur Chem. 1972. Vol. 7. P. 309.
58. *Barker J.* // Adv. Heterocycl. Chem. 1977. Vol. 21. P. 65.
59. *Шранин Ю.А.* Дис. докт. хим. наук. ИОХ АН СССР, Москва, 1988.
60. *Шестопалов А.М.* Дис. докт. хим. наук. ИОХ АН СССР, Москва, 1991.
61. *Родиновская Л.А.* Дис. докт. хим. наук. ИОХ АН СССР, Москва, 1994.
62. *Дяченко В.Д.* Дис. докт. хим. наук. ИОХ АН СССР, Москва, 1998.
63. *Криволыско С.Г.* Дис. докт. хим. наук. МГУ, Москва, 2001.
64. *Апёнова Э.С.* Дис. канд. хим. наук. ИОХ АН СССР, Москва, 1986.
65. *Клокол Г.В.* Дис. канд. хим. наук. ИОХ АН СССР, Москва, 1988.
66. *Нестеров В.Н.* Дис. канд. хим. наук. ИОХ АН СССР, Москва, 1988.
67. *Дяченко В.Д.* Дис. канд. хим. наук. ИОХ АН СССР, Москва, 1990.
68. *Богомолова О.П.* Дис. канд. хим. наук. ИОХ РАН, Москва, 1992.
69. *Артёмов В.А.* Дис. канд. хим. наук. ИОХ РАН, Москва, 1997.
70. *Иванов В.Л.* Дис. канд. хим. наук. ИОХ РАН, Москва, 1997.
71. *Криволыско С.Г.* Дис. канд. хим. наук. ИОХ РАН, Москва, 1997.
72. *Фролова Н.Г.* Дис. канд. хим. наук. ИОХ РАН, Москва, 1997.
73. *Яковлев М.Ю.* Дис. канд. хим. наук. ЦХЛС–ВНИХФИ, Москва, 2000.
74. *Steinkopf W., Lutzkendorf G.* // Chem. Ztg. 1913. Vol. 36. P. 379.

75. *Steinkopf W., Lutzkendorf G.* // Liebigs Ann. Chem. 1914. Vol. 36. P. 379.
76. Пат. 6046189 США; РЖХим. 2001. 7 О 130 П.
77. WO 9740050 PCT; Chem. Abstr. 1998. Vol. 128. 13252.
78. WO 9614319 PCT; Chem. Abstr. 1996. Vol. 125. 114583.
79. Заявка 97109827/04 Россия; РЖХим. 00.04–19 О.99 П.
80*a*. Пат. 6214838 США; РЖХим. 02.06–19 О.106 П. *b*. WO 9965916 PCT; Chem. Abstr. 2000. Vol. 132. 49954.
81. Пат. 6403606 США; РЖХим. 03.06–19 О.84 П.
82. *Baba A., Mori A., Yasuma T.* et al. // Chem. Pharm. Bull. 1999. Vol. 47. P. 993.
83. Пат. 5252581 США; Chem. Abstr. 1994. Vol. 120. 134451.
84. Пат. 5519032 США; РЖХим. 1998. 8 О 65 П.
85. Пат. 5856335 США; РЖХим. 1999. 17 О 69 П.
86*a*. *Attia A., Abo-Ghalia M H., Abd El-Salam O.I.* // Pharmazie. 1995. Vol. 50. P. 455; Chem. Abstr. Vol. 123. 313812; *b*. *Amr A.-G.E., Hegab M.I., Ibrahiem A.A., Abdulla M.A.* // Monatsh. Chem. 2003. Bd. 134. S. 1395.
87. Пат. 0641149 Япония; Chem. Abstr. 1994. Vol. 121. 108364.
88. Пат. 05331175 Япония; Chem. Abstr. 1994. Vol. 121. 108362.
89. Пат. 05202065 Япония; Chem. Abstr. 1994. Vol. 120. 134144.
90. Пат. 05155890 Япония; Chem. Abstr. 1993. Vol. 119. 249787.
91. *Eldin S.M.* // Ztschr. Naturforsch. B. 1999. Bd. 54. S. 674; Chem. Abstr. 1999. Vol. 131. 116171.
92. *Attaby Fawzy A., Elneairy M.A.A., Elsayed M.S.* // Arch. Pharm. Res. 1999. Vol. 22. P. 194.
93. *Bakhite E.A., Abdel-Rahman A.E., Mohamed O.S., Thabet E.A.* // Pharmazie. 2000. Vol. 55. P. 577.
94. *Shraideh Z., Sallal A.K.* // Biomed. Lett. 1997. Vol. 54. P. 233; Chem. Abstr. 1997. Vol. 127. 305238.
95. Заявка 19601264 Германия; Chem. Abstr. 1997. Vol. 127. 149139.
96. Заявка 19730847 Германия; РЖХим. 00.01–19 О.113 П.
97. Заявка 97100562/04 Россия; РЖХим. 1999. 22 О 98 П.
98. WO 0053610 PCT; Chem. Abstr. 2000. Vol. 133. 222607.
99. Пат. 6239142 США; РЖХим. 02.11–19 О.64 П.
100. Пат. 0753562 Япония; Chem. Abstr. 1995. Vol. 123. 256681.
101. Пат. 6001850 США; РЖХим. 00.24–19 О.352 П.
102. Пат. 0776586 Япония; Chem. Abstr. 1995. Vol. 123. 55855.
103. Пат. 652218 Европа; Chem. Abstr. 1995. Vol. 123. 256684.
104. Пат. 4904672 США; РЖХим. 1991. 5 О 52 П.
105. Пат. 6313301 США; РЖХим. 03.03–19 О.80 П.
106. Пат. 6262267 США; РЖХим. 02.21–19 О.73 П.
107. Пат. 64347132 США; РЖХим., 2003. 6 О 92 П.
108. WO 9740846 PCT; Chem. Abstr. 1998. Vol. 128. 16433.
109. WO 9741126 PCT; Chem. Abstr. 1998. Vol. 128. 13211.
110. Пат. 09169766 Япония; Chem. Abstr. 1997. Vol. 127. 176416.
111. WO 9714697 PCT; Chem. Abstr. 1997. Vol. 126. 343558.
112. Пат. 5059692 США; РЖХим. 1993. 8 О 50 П.
113. Заявка 390059 Япония; РЖХим. 1993. 20 О 42 П.
114. Пат. 5284661 США; РЖХим. 1995. 11 О 79 П.
115. *An-naka M., Yasuda K., Yamada M.* et al. // Heterocycles. 1994. Vol. 39. P. 251.
116. Пат. 6162798 США; РЖХим. 01.24–19 О.113 П.
117. Пат. 535548 Европа; Chem. Abstr. 1993. Vol. 119. 117112.
118. Пат. 5260261 США; РЖХим. 1995. 4 О 307 П.
119. WO 9921617 PCT; Chem. Abstr. 1999. Vol. 130. 296427.
120. Пат. 5939432 США; РЖХим. 00.15–19 О.108 П.
121. Пат. 11049777 Япония; Chem. Abstr. 1999. Vol. 130. 237566.

122. Пат. 5656638 США; Chem. Abstr. 1997. Vol. 127. 220647.
123. *Авакян А.П., Казарян С.Г., Геворгян Г.А., Норовян А.С.* // Органический синтез и комбинаторная химия: (Тез. докл. Междунар. науч. конф.). М.; Звенигород, 1999. П-9. С. 34.
124. Заявка 1250353 Япония; РЖХим. 1991. 18 О 71 П.
125. Заявка 3002166 Япония; РЖХим. 1992. 18 О 63 П.
126. WO 9739000 PCT; Chem. Abstr. 1997. Vol. 127. 358854.
127. Пат. 6013655 США; РЖХим. 00.24–19 О. 296 П.
128. Пат. 5977132 США; РЖХим. 00.24–19 О. 216 П.
129. Пат. 781774 Европа; Chem. Abstr. 1997. Vol. 127. 135807.
130. Заявка 98121329/04 Россия; РЖХим. 01.07–19 О. 133 П.
131. Пат. 5242915 США; РЖХим. 1994. 22 О 63 П.
132. Пат. 5272148 США; РЖХим. 1995. 4 О 59 П.
133. Заявка 3218359 Япония; РЖХим. 1994. 2 О 40 П.
134. Заявка 3218360 Япония; РЖХим. 1994. 2 О 41 П.
135. Пат. 5536728 США; РЖХим. 1999. 7 О 99 П.
136. Пат. 5397785 США; РЖХим. 1996. 13 О 61 П.
137. WO 9946268 PCT; Chem. Abstr. 1996. Vol. 131. 214301.
138. Пат. 6166203 США; РЖХим. 01.24–19 О.117 П.
139. *Rangnekar D.W., Kamat P.Y.* // Ind. J. Fibre and Textile Res. 1992. Vol. 17. P. 95; РЖХим. 1993. 11 Ж 285.
140. *Attaby F.A., Ibrahim L.I., Eldin S.M., El-Louh A.K.K.* // Phosphorus, Sulfur, Silicon Relat. Elem. 1992. Vol. 73. P. 127.
141. *Elnagdi M.H., Erian A.W.W.* // Arch. Pharm. 1991. Vol. 324. P. 853.
142. *Озолс А.И., Пелчер Ю.Э., Калме З.А.* и др. // Химия гетероцикл. соединений. 1996. С. 59.
143*a*. *Доценко В.В., Кривоколыско С.Г., Чернега А.Н., Литвинов В.П.* // Изв. РАН. Сер. хим. 2002. С. 1432. *b*. *Al-Mousaw S., Abdelhalik M.M., John E., Elnagdi M.H.* // J. Heterocycl. Chem. 2003. Vol. 40. P. 689.
144. *Abdel-Rahman A.F., Bakhite E.A., Abdel-Moneam M.I., Mohamed T.A.* // Phosphorus, Sulfur, Silicon, Relat. Elem. 1992. Vol. 73. P. 219.
145. *Elkholy Y.M.* // Химия гетероцикл. соединений. 2002. С. 1525.
146. *Кислый В.П., Нестеров В.Н., Семенов В.В.* // Изв. РАН. Сер. хим. 1999. С. 1150.
147*a*. *Родиновская Л.А., Шестопалов А.М.* // Там же. 2000. С. 347; *b*. *Родиновская Л.А., Шестопалов А.М., Громова А.В.* // Там же. 2003. С. 2069.
148. *Ghozlan S.A.S.* // Sulfur Lett. 1991. Vol. 13. P. 27.
149. *Elghandour A.H.H., Ibrahim M.K.A., Ali F.M.M., Elshikh S.M.M.* // Ind. J. Chem. 1997, vol. 36B P79.
150. *El-Sayed A.M.* // Phosphorus, Sulfur, Silicon, Relat. Elem. 2000. Vol. 163. P. 29.
151. *Shiba S.A., Mohamed M.M., Hassan M.A., El-Sayed A.M.* // Ibid.
152. *Кайгородова Е.А., Конюшкин Л.Д., Ниязымбетов М.Е.* и др. // Изв. РАН. Сер. хим. 1994. С. 2215.
153. *Abdel H.A.A., Ahmed R.A., Geies A.A., El-Kashef H.S.* // Coll. Czechosl. Chem. Commun. 1993. Vol. 58. P. 1931.
154. *Bakhite E. A., Radwan S.M., El-Saghier A.M.M.* // Ind. J. Chem. B. 1995. Vol. 34. P. 97.
155. *Семиошкин А.А., Артемов В.А., Иванов В.Л.* и др. // Химия гетероцикл. соединений. 1998. С. 790.
156. *Issac Y.A., Ali M.S., Erian A.W.* // Sci. Pharm. 2000. Vol. 68. P. 389.
157. *Krauze A., Kemme A., DubUrs G.* // Химия гетероцикл. соединений. 2001. С. 1693.
158. *Шестопалов А.М., Федоров А.Е., Беляков П.А.* // Там же. 2000. С. 694.
159. *Фролова Н.Г., Завьялова В.К., Литвинов В.П.* // Изв. РАН. Сер. хим. 1996. С. 2719.
160. *Krauze A., Dubwrs G.* // 2nd Nat. Lith. Conf. “Chemistry 95”, Oct. 12–13, 1995. Vilnius, 1995. P. 153; РЖХим. 1996. 13 Ж 162.

161. *Доценко В.В., Кривоколыско С.Г., Литвинов В.П.* // Химия гетероцикл. соединений. 2003. Р. 117.
162. *Дяченко В.Д., Ткачев Р.П.* // Стратегия и тактика органического синтеза: (Тез. докл. III Всерос. симпоз. по орг. химии). Ярославль, 2001. С. 43.
163. *Митрошин А.Е., Дяченко В.Д., Шаранин Ю.А.* // XVII Українська конференція з органічної хімії: (Тези доп.). Харьків, 1995. Ч. 1. С. 153.
164. *Якунин Я.Ю., Дяченко В.Д., Литвинов В.П.* // Химия гетероцикл. соединений. 2001. С. 831.
165. *Дяченко В.Д., Кривоколыско С.Г., Литвинов В.П.* // Изв. РАН. Сер. хим. 1997. С. 1852.
166. *Дяченко В.Д., Литвинов В.П.* // Химия гетероцикл. соединений. 1998. С. 213.
167. *Кривоколыско С.Н., Дяченко В.Д., Литвинов В.П.* // Там же, 2001. С. 831.
168. *Elnagdi M.H., Erian* A.W. // Bull. Soc. chim. France. 1995. Vol. 132. P. 920.
169. *Elgemeie G.E.H., Alnaimi I.S., Alarab H.F.* // Heterocycles. 1992. Vol. 34. P. 1721.
170. *Elgemeie G.E.H., El-Zanate A.M., Mansour A.K.E.* // Bull. Chem. Soc. Jap. 1993. Vol. 66. P. 555.
171. *Elgemeie G.E.H., Ali H.A., Eid M.M.* // J. Chem. Res. (S). 1993. P. 256.
172. *Elneairy M.A.A.* // Phosphrus Sulfur Siicon Relat. Elem., 1999. Vol. 148. P. 189.
173. *Elneairy M.A.A., Abdel-Fattah A.M.* // Ibid. 2001. Vol. 175. P. 15.
174. *Elneairy M.A.A., Eldin S.M., Attaby F.A., El-Louh A.K.K.* // Ibin. 2000. Vol. 167. P. 289.
175. *Elkholy Y., Abu-Shanab F.A., Erian A.W.* // Ibid. 2000. Vol. 167. P. 151.
176. *Abu-Shanab F.A., Selim M.R., Wakefield B.J., Elnagdi M.H.* // J. Sci. Res. Chulalongkorn Univ. 1998. Vol. 23. P. 117; Chem. Abstr. 1999. Vol. 130. 267354.
177. *Abu-Shanab F.A., Elnagdi M.H., Ali F.M., Wakefield B.J.* // J. Chem. Soc. Perkin Trans. Part I. 1994. P. 1449.
178. *Abu-Shanab F.A.* // J. Chem. Res. (S). 1999. P. 430.
179. *Abu-Shanab F.A., Elkholy Y.M., Elnagdi M.H.* // Synth. Commun. 2002. Vol. 32. P. 3493.
180. *Ghorab M.-M., Hassan A.-Y., Nassar O.-M.* // Phosphorus, Sulfur, Silicon, Relat. Elem. 1998. Vol. 134/135. P. 447.
181. *Ahmed G.A.* // Zagazig J. Pharm. Sci. 1994. Vol. 3. P. 148; Chem. Abstr. 1995. Vol. 122. 105751.
182. *Abdel-Fattah A.M.* // Phosphorus, Sulfur, Silicon, Relat. Elem. 2000. Vol. 156. P. 53.
183. *Khattab A.F., El-Sakka I.A., Yassin S.M., El-Essawy F.A.-A.G.* // Sulfur Lett. 1995. Vol. 19. P. 23.
184. *Hozein Z.A., Geies A.A., Moustafa O.S., Abbady M.S.* // Bull. Fac. Sci. Assiut Univ. B. 1993. Vol. 22. P. 17; Chem. Abstr. 1995. Vol. 122. 105815.
185. *Артемов В.А., Иванов В.Л., Родиновская Л.А., Шестопалов А.М., Литвинов В.П.* // Химия гетероцикл. соединений, 1996. С. 553.
186. *Никишин К.Г., Нестеров В.Н., Кислый В.П.* и др. // Изв. РАН. Сер. хим. 1998. С. 701.
187. *Родиновская Л.А., Шестопалов А.М., Литвинов В.*П. // Докл. РАН. 1993. Т. 330. С. 597.
188. *Peinador C., Moreira M.J., Quintela J.M.* // Tetrahedron. 1994. Vol. 50. P. 6705.
189. *Якунин Я.Ю., Дяченко В.Д. Литвинов В.П.* // Химия гетероцикл. соединений. 2000. С. 1667.
190. *Peinador C., Ojea V., Quintela J.M.* // J. Heterocycl. Chem. 1992. Vol. 29. P. 1693.
191. *Микитенко Е.К., Романов Н.Н.* // 16-я Українська конференція з органічної хімії: (Тези доп.). Тернопіль, 1992. С. 66.
192. *Abdel-Aal F.A.-M.* // Mansoura Sci. Bull. A. 1998. Vol. 25. P. 13; Chem. Abstr. 1999. Vol. 130. 38316.
193. *Erian A.W., Konno A., Fuchigami T.* // J. Org. Chem. 1995. Vol. 60. P. 7654.
194. *Erian A.W., Konno A., Fuchigami T.* // Tetrahedron Lett. 1994. Vol. 35. P. 7245.

195. *Кайгородова А., Конюшкин Л.Д., Михайличенко С.Н.* и др. // Химия гетероцикл. соединений. 1996. С. 1432.
196. *Кайгородова Е.А., Конюшкин Л.Д., Камбулов Е.А., Крапивин Г.Д.* // Там же. 1997. С. 856.
197. *Кайгородова Е.А., Конюшкин Л.Д., Михайличенко С.Н.* и др. // Там же. 1999. С. 337.
198. *Липунов М.М., Федюн Е.В., Василин В.К., Крапивин Г.Д.* // Проблемы теоретической и экспериментальной химии: (Тез. докл. XI Всерос. студ. конф.). Екатеринбург, 2001. Ч. 2. С. 60; РЖХим. 03.01–19Ж.208.
199. *Усова Е.Б., Кайгородова Е.А., Камбулов Е.Ю.* и др. // Химические реактивы, реагенты и процессы малотоннажной химии: (Тез. докл. 10-й Всерос. конф. по хим. реактивам "Реактив-97"). Уфа, 1997. С. 71; РЖХим. 1999. 8 Ж 253.
200. *Кайгородова Е.А., Квак С.Н., Василин В.К., Кульневич В.Г.* // Химические реактивы, реагенты и процессы малотоннажной химии: (Тез. докл. 8-й Междунар. конф. по хим. реактивам "Реактив-95"). Уфа, 1995. С. 83; РЖХим. 1996. 5 Ж 165.
201. *Кайгородова Е.А., Василин В.К., Камбулов Е.Ю., Крапивин Г.Д.* // Современные проблемы теоретической и экспериментальной химии: (Тез. докл. 2-й Всерос. конф. молодых ученых). Саратов, 1999. С. 70; РЖХим. 00.05–19Ж.257.
202. *Kaigorodova Ye.A., Vasilin V.K., Konyushkin L.D.* et al. // Molecules (free online journal). 2000. Vol. 5. P. 1085. http://www.mdpi.net/molecules/.
203. *Камбулов Е.Ю., Василин В.К., Кайгородова Е.А.* и др. // Химия гетероцикл. соединений. 2003. С. 287.
204. *Шаранин Ю.А., Матросова С.В.* // Журн. орган. химии. 1996. Т. 32. С. 1251.
205. *Фролова Н.Г., Завьялова В.К., Литвинов В.П.* // Там же. 1997. Т. 33. С. 291.
206. *Фролова Н.Г., Завьялова В.К., Литвинов В.П.* // Изв. РАН. Сер. хим. 1995. С. 727.
207. *Фролова Н.Г., Завьялова В.К., Литвинов В.П.* // Там же. 1996. С. 938.
208. *Хорошилов Г.Е., Шаранин Ю.А.* // Укр. хим. журн. 1996. Т. 62. С. 38.
209. *Шелякін В. В., Лозинський М.О., Шаранін Ю.О.* // Хімія азотвмісних гетероциклів: (Тез. доп. Укр. конф. ХАГ'97). Харьків, 1997. С. 77.
210. *Якунин Я.Ю., Дяченко В.Д., Литвинов В.П.* // Химия гетероцикл. соединений. 2001. С. 633.
211. *Шелякин В.В., Дяченко В.Д., Шаранин Ю.А.* // Там же. 1995. С. 269.
212. *Шаранин Ю.А., Кривокольско С.Г., Дяченко В.Д.* // Журн. орг. химии. 1994. Т. 30. С. 581.
213. *Кривокольско С.Г., Дяченко В.Д.* // Укр. хим. журн. 1996. Т. 62. С. 61.
214. *Кривокольско С.Г., Дяченко В.Д., Шаранин Ю.А.* // XVII Українська конференція з органічної хімії: (Тез. доп.). Харьків, 1995. Т. 1. С. 151.
215. *Кривокольско С.Г., Дяченко В.Д., Литвинов В.П.* // Химия гетероцикл. соединений, 2000. С. 345.
216. *Кривокольско С.Г., Дяченко В.Д., Литвинов В.П.* // Журн. орг. химии, 1997. Т. 33. С. 1088.
217. *Кривокольско С.Г., Дяченко В.Д., Литвинов В.П.* // Там же. 1998. Т. 34. С. 927.
218. *Дяченко В.Д., Литвинов В.П.* // Там же. 1998. Т. 34. С. 592.
219. *Дяченко В.Д., Кривокольско С.Г., Шаранин Ю.А., Литвинов В.П.* // Там же. 1997. Т. 33. С. 1084.
220. *Дяченко В.Д., Кривокольско С.Г., Литвинов В.П.* // // Изв. РАН. Сер. хим. 1997. С. 2013.
221. *Доценко В.В., Кривокольско С.Г., Литвинов В.П.* // Сучасні питання матеріалознавства: (Тези. доп. Всеукр. конф. молодих вчених та науковців). Харьків, 2003. С. 46.
222. *Дяченко В.Д., Кривокольско С.Г., Нестеров В.Н., Литвинов В.П.* // Химия гетероцикл. соединений. 1997. С. 1655.
223. *Дяченко В.Д., Кривокольско С.Г., Литвинов В.П.* // Там же. 1997. С. 560.

224. *Дяченко В.Д., Кривоколыско С.Г., Шаранин Ю.А., Литвинов В.П.* // Там же. 1997. С. 909.
225. *Дяченко В.Д., Кривоколыско С.Г., Литвинов В.П.* // Там же. 1997. С. 666.
226. *Дяченко В.Д., Кривоколыско С.Г., Литвинов В.П.* // Там же. 1996. С. 1099.
227. *Дяченко В.Д., Кривоколыско С.Г., Нестеров В.Н.,, Литвинов В.П.* // Там же. 1996. С. 1243.
228. *Дяченко В.Д., Кривоколыско С.Г., Литвинов В.П.* // Там же. 1996. С. 1232.
229. *Дяченко В.Д., Ткачев Р.П.* // Журн. орг. химии. 2002. Т. 38. С. 768.
230. *Дяченко В.Д., Литвинов В.П.* // Там же. 1998. Т. 34. С. 739.
231. *Кадушкин А.В., Фаермарк И.Ф., Шварц Г.Я., Граник В.Г.* // Хим.-фарм. журн. 1992. Т. 26, № 11/12. С. 62.
232. *Микитенко Е.К., Романов Н.Н.* // Химия гетероцикл. соединений. 1992. С. 1280.
233. *Abdel-Fattah A.M.* // Phosphorus Sulfur Silicon Relat. Elem., 2000. Vol. 156. P. 53.
234. *Краузе А., Дубурс Г.* // Химия гетероцикл. соединений, 2000. С. 794.
235. *Krauze A., Verhe R., Duburs G.* // Latv. kim. žurn. 1996. С. 94.
236. *Abbas A.A., Elneairy M.A.A., Mabkhot Y.N.* // J. Chem. Res. (S). 2001. P. 124.
237. *Leistner S., Dumke S.* // Arch. Pharm. 1993. Bd. 326. S. 959.
238. *Köeditz J., Rudorf W.-D., Hartung H., Heinemann F.* // Liebigs Ann. Chem. 1993. S. 1003.
239. *Brirl D., Dumke S., Olk B.* // J. Chem. Res. (S). 1992. P. 144.
240a. *Шестопалов А.М., Федоров А.Е.* // Органический синтез и комбинаторная химия: (Тез. докл. Междунар. науч. конф.). М.; Звенигород, 1999. П-160; *b. Федоров А.Е., Шестопалов А.М., Беляков П.А.* // Изв. РАН. Сер. хим. 2003. С. 1953; *c. Федоров А.Е., Шестопалов А.М., Беляков П.А.* // Там же. 2003. С. 2081.
241. *Кривоколыско С.Г., Дяченко В.Д., Нестеров В.Н.* и др. // Журн. орган. химии. 1999. Т. 35. С. 966.
242. *Иванов В.Л., Артемов В.А., Шестопалов А.М., Литвинов В.П.* // Химия гетероцикл. соединений. 1998. С. 263.
243. *Krauze A., Duburs G.* // 2nd Nat. Lith. Conf. "Chemistry 95": (Book abstr.). Vilnius, 1995. P. 153; РЖХим. 1996. 15 Ж 151.
244. *Краузе А., Гаралене В.Н., Дубур Г.* // Хим.-фарм. журн. 1992. Т. 26, № 5. С. 40.
245. *Доценко В.В., Кривоколыско С.Г., Дяченко В.Д., Шаранин Ю.А.* // XVII Укр. конф. по орган. химии: (Тез. докл.). Харьков, 1995. Т. 1. С. 155.
246. *Шелякин В.В., Дяченко В.Д.* // Там же. С. 156.
247. *Krauze A., Germane S., Eberlinš O.* et al. // Eur. J. Med. Chem. 1999. Vol. 34. P. 301.
248. *Родиновская Л.А., Шестопалов А.М., Белухина Е.В., Литвинов В.П.* // Химия гетероцикл. соединений. 1995. С. 851.
249. *Kislyi V.P., Nikishin K.G., Kruglova E.Ya.* et al. // Tetrahedron. 1996. Vol. 52. P. 10841.
250. *Никишин К.Г., Кислый В.П., Нестеров В.Н.* и др. // Изв. РАН. Сер. хим. 1998. С. 482.
251. *Abdel-Monem M.I.* // Coll. Czechosl. Chem. Commun. 1994. Vol. 59. P. 978.
252. *Eldin S.M., Elneairy M.A.A., Attaby F.A., El-Louh A.K.K.* // Phosphorus, Sulfur, Silicon, Relat. Elem. 2001. Vol. 176. P. 49.
253. *Артемов В.А., Иванов В.Л., Кошкаров А.В.* и др. // Химия гетероцикл. соединений. 1998. С. 104.
254. *Пташиц Г.М., Артемов В.А., Литвинов В.П.* // XX Всерос. конф. по химии и технологии орган. соединений серы: (Тез. докл.). Казань, 1999. С. 84.
255. *Eldin S.M., Michael N.G., Attaby F.A.* // Egypt J. Pharm. Sci. 1993. Vol. 34. P. 805; Chem. Abstr. 1995. Vol. 122. 133018.
256. *Kamal El-Dean A.M.* // Phosphorus, Sulfur, Silicon, Relat. Elem. 1994. Vol. 90. P. 85.
257. *Attaby F.A., Eldin S.M., Abdel R.M.* // Ibid. 1995. Vol. 106. P. 21.
258. *Attaby F.A., Eldin S.M., Bosouni W.A., Elneary M.A.A.* // Ibid. 1996. Vol. 108. P. 31.
259. *Attaby F.A.* // Ibid. 1997. Vol. 126. P. 27.
260. *Attaby F.A., Abd el Fattah A.M.* // Ibid. 1996. Vol. 119. P. 257.

261. *Attaby F.A.* // Ibid. 1998. Vol. 139. P. 1.
262. *Attaby F.A., Elneairy M.A.A., Elsayed M.S.* // Ibid. 1999. Vol. 149. P. 49.
263. *Attaby F.A., Eldin S.M., Abou-Abdou M.B.* // Ibid. 1997. Vol. 129. P. 121.
264. *Attaby F.A., Eldin S.M.* // Egypt J. Pharm. Sci. 1998. Vol. 39. P. 347; Chem. Abstr. 2000. Vol. 133. 222615.
265*a*. *Моряшова С.И., Саламандра Л.К., Федоров А.Е.* и др. // Изв. РАН. Сер. хим. 1998. С. 365; *b*. Шестопалов А.М., *Никишин К.Г., Громова А.В., Родиновская Л.А.* // Там же. 2003. С. 2087.
266. *Нестеров В.Н., Кривоколыско С.Г., Дяченко В.Д.* и др. // Там же. 1997. С. 1029.
267. *Алексеенко С.А., Кривоколыско С.Г., Дяченко В.Д., Шаранин Ю.А.* // XVII Укр. конф. по орган. химии: (Тез. докл.). Харьков, 1995. Т. 1. С. 152.
268. *Кривоколыско С.Г., Дяченко В.Д., Литвинов В.П.* // Химия гетероцикл. соединений. 1998. С. 1381.
269. *Elnagdi M.H., Ghozlan S.A.S., Abdelrazek F.M., Selim M.A.* // J. Chem. Res. (S). 1991. P. 116.
270. *Artyomov V.A., Rodinovskaya L.A., Shestopalov A.M., Litvinov V.P.* // Tetrahedron. 1996. Vol. 52. P. 1011.
271. *Yuh Wen Ho, Ing Jing Wang* // J. Heterocycl. Chem. 1995. Vol. 32. P. 819.
272. *Иванов В.Л., Артемов В.А., Родиновская Л.А.* и др. // Химия гетероцикл. соединений. 1996. С. 115.
273. *Artyomov V.A., Rodinovskaya L.A., Shestopalov A.M., Litvinov V.P.* // Mendeleev Commun. 1993. P. 149.
274. *Артемов В.А., Родиновская Л.А., Шестопалов А.М., Литвинов В.П.* // Химия гетероцикл. соединений. 1994. С. 122.
275. *Bakhite E.A.* // Coll. Czechols. Chem. Commun. 1992. Vol. 57. P. 2359.
276. *Дяченко В.Д., Литвинов В.П.* // Химия гетероцикл. соединений. 1997. С. 1384.
277. *Дяченко В.Д., Кривоколыско С.Г., Литвинов В.П.* // Журн. орг. химии, 1998. Т. 34. С. 750.
278. *Nandeeshaiah S.K., Ambekar S.Y.* // Ind. J. Chem. B. 1994. Vol. 33. P. 375.
279. *Доценко В.В., Фролов К.А., Кривоколыско С.Г.* и др. // Сучасні проблеми хімії: (Тез. доп. III Всеукр. конф. студентів та аспірантів). Київ, 2002. С. 104.
280. *Hafez A.A.A., Kamal El-Dean A., Hassan A.A.* et al. // J. Heterocycl. Chem. 1996. Vol. 33. P. 431.
281. *Geies A.A., BakhitA., El-Kashef H.S.* // Pharmazie. 1998. Vol. 53. P. 686.
282. *Abdel–Rahman A.E., Bakhite E.A., Mohamed O.S., Thabet E.A.* // Phosphorus, Sulfur, Silicon, Relat. Elem. 2000. Vol. 166. P. 149.
283. *Родиновская Л.А., Белухина Е.В., Шестопалов А.М., Литвинов В.П.* // Изв. РАН. Сер. хим. 1994. С. 489.
284. *Лозинский М.О., Чернега А.Н., Шелякин В.В.* // Журн. орган. химии. 2002. Т. 38. С. 1718.
285. *Al-Kaabi S.S., Elgemeie G.E.H.* // Bull. Chem. Soc. Jap. 1992. Vol. 65. P. 2241.
286. *Пароникян Е.Г., Норавян А.С.* // Хим. журн. Армении. 2002. Т. 55. С. 67.
287. *Bakhite E.A., Abdel-Monem M.I.* // Phosphorus, Sulfur, Silicon, Relat. Elem. 1993. Vol. 85. P. 129.
288. *Atalla A.A.A., Bakhite E.A., Radwan S.M.* // Ibid. 1995. Vol. 101. P. 83.
289. *Geies A.A., Abdel-Hafez A.A., Lancelot J.C., El-Kashef H.S.* // Bull. Chem. Soc. Jap. 1993. Vol. 66. P. 3716.
290. *Дабаева В.В., Норавян А.С., Мадакян В.Н., Енокян Б.Д.* // Химия гетероцикл. соединений. 1997. С. 847.
291. *Шелякин В.В., Лозинский М.О.* // Химия и биологическая активность синтетических и природных соединений. Азотистые гетероциклы и алкалоиды: (Материалы Первой Междунар. конф. “Химия и биологическая активность азотистых гетероциклов и алкалоидов”). М., 2001. Т. 2. С. 342.

292. *Шелякин В.В., Лозинский М.О.* // Химия гетероцикл. соединений. 2000. С. 567.
293. *Geies A.A.* // Phosphorus, Sulfur, Silicon, Relat. Elem. 1999. Vol. 148. P. 201.
294. *Дабаева В.В., Норавян А.С., Енокян Б.Д.* // Химия гетероцикл. соединений. 1995. С. 250.
295. А. с. 1184244 СССР; Бюл. изобрет. 1995. № 29; РЖХим. 1996. 10 О 97 П.
296. А. с. 15702 СССР; Бюл. изобрет. 1995. № 23; РЖХим. 1996. 7 О 85 П.
297. Пат. 1282510 Россия; Бюл. изобрет. 1995. № 26, С. 290; Chem. Abstr. 1996. Vol. 125. P. 86672.
298. *Пароникян Е.Г., Мирзоян Г.В., Норавян А.С.* и др. // Хим.-фарм. журн. 1997. Т. 31, № 10. С. 34.
299. *Fathy N.M.* // Phosphorus, Sulfur, Silicon, Relat. Elem. 1995. Vol. 107. P. 7.
300. *Elgemeie G.E.H., Attia A.M.E., Fathy N.M.* // J. Chem. Res. (S). 1997. P. 112.
301. *Артемов В.А., Шестопалов А.М., Литвинов В.П.* // Химия гетероцикл. соединений. 1995. С. 250.
302. А. с. 1640984 СССР; Бюл. изобрет. 1995. № 29; РЖХим. 1996. 10 О 96 П.
303. *Attaby F.A., Abd El-Fattah A.M.* // Phosphorus, Sulfur, Silicon, Relat. Elem. 1999. Vol. 155. P. 253.
304. *Hassanein A.Z.A.E.B.* // Synth. Commun. 2000. Vol. 30. P. 3883.
305. *Geies A.A., Kamal El-Dean A.M.* // Bull. Pol. Acad. Sci. Chem. 1997. Vol. 45. P. 381; Chem. Abstr. 1998. Vol. 128. 244011.
306. *Краузе А.А., Лиепиньш Э.Э., Дубур Г.Я.* // Химия гетероцикл. соединений. 1990. С. 115.
307. *Шестопалов А.М., Мортиков В.Ю., Шаранин Ю.А.* и др. // Журн. орган. химии. 1989. Т. 25. С. 1980.
308. *Клокол Г.В.* // XVII Укр. конф. по орган. химии: (Тез. докл.). Харьков, 1995. С. 161.
309. *Rangnekar D.W., Kamat P.Y.* // Ind. J. Fibre and Textile Res. 1992. Vol. 17. P. 98; РЖХим. 1993. 13 Ж 235.
310. *Mekheimer R.A., Ahmed E.K., El-Fahham H.A., Kamel L.H.* // Synthesis. 2001. P. 97.
311. *Mekheimer R.A., Ahmed E.K., El-Fahham H.A., Kamel L.H.* // Phosphorus, Sulfur, Silicon, Relat. Elem. 2001. Vol. 175. P. 49.
312. *Rangnekar D.W., Kamat P.Y.* // Ind. J. Fibre and Textile. Res. 1991. Vol. 16. P. 223; РЖХим. 1992. 7 Ж 262.
313. *Peinador C., Carmen Veiga M., Vilar J., Quintela J.M.* // Heterocycles. 1994. Vol. 38. P. 1299.
314. *Яковлев М.Ю., Кадушкин А.В., Граник В.Г.* // Хим.-фарм. журн. 1996. Т. 30, № 2. С. 36.
315. *Яковлев М.Ю., Кадушкин А.В., Граник В.Г.* // Там же. 1997. Т. 31, № 7. С. 18.
316. *Dave C.G., Shah P.R., Shah A.B.* // Ind. J. Chem. B. 1992. Vol. 31. P. 492.
317. *Aadil M., Kirsch G.* // Phosphorus, Sulfur, Silicon, Relat. Elem. 1993. Vol. 82. P. 91.
318. *Яковлев М.Ю., Романова О.Б., Гризик С.И.* и др. // Хим.-фарм. журн. 1997. Т. 31, № 1. С. 44.
319. *Сираканян С.Н., Пароникян Е.Г., Норавян А.С.* // Химия и биологическая активность синтетических и природных соединений. Азотистые гетероциклы и алкалоиды: (Материалы Первой Междунар. конф."Химия и биологическая активность азотистых гетероциклов и алкалоидов"). М., 2001. Т. 1. С. 527.
320*a*. *Яковлев М.Ю., Кадушкин А.В., Граник В.Г.* // В кн. Химия азотистых гетероциклов: (Тез. докл. участников межинст. коллоквиума). Черноголовка, 1995. С. 116; РЖХим. 1996. 23 Ж 200.
320*b*. *Yakovlev M.Y., Kadushkin A.V., Solov'eva N.P., Granik V.G.* // Heterocycl. Commun. 1998. Vol. 4. P. 245.
321. *Woller J., Spindler K., Sardonick G., Kempter G.* // Pharmazie. 1996. Vol. 51. P. 937.
322. *Иванов А.С., Тугушева Н.З.* // Химия и биологическая активность синтетических и природных соединений. Азотистые гетероциклы и алкалоиды: (Материалы Пер-

вой Междунар. конф."Химия и биологическая активность азотистых гетероциклов и алкалоидов"). М., 2001. Т. 2. С. 395.
323. *Yakovlev M.Yu., Kadushkin A.V., Solov'eva N.P.* et al. // Tetrahedron. 1998. Vol. 54. P. 5775.
324. *Al-Omran F.* // J. Heterocycl. Chem. 2000. Vol. 37. P. 1219.
325. Заявка 399077 Япония; РЖХим. 1993. 17 О 30 П.
326. Пат. 03223289 Япония; Chem. Abstr. 1992. Vol. 116. 59403.
327. WO 9313664 PCT; Chem. Abstr. 1994. Vol. 120. 106972.
328. WO 9203427 PCT; Chem. Abstr. 1992. Vol. 117. 69849.
329. *Wright S.W., Corbett R.L.* // Tetrahedron Lett. 1993. Vol. 34. P. 2875.
330. *Краузе А.А., Румлер А., Хаген Ф.* и др. // Химия гетероцикл. соединений. 1992. С. 75.
331. *Weglinski Z.* // Pr. nauk AE Wrocławiu. 1991. N 605. P. 67; РЖХим. 1992. 17 Ж 246.
332. *Фролова Н.Г., Завьялова В.К., Литвинов В.П.* // Химия гетероцикл. соединений. 1996. С. 231.
333. *Suarez M., Ochoa E., Pita B.* et al. // J. Heterocycl. Chem. 1997. Vol. 34. P. 931.
334. *Björk P., Hörnfeldt A.B., Gronowitz S.* // Ibid. 1994. Vol. 31. P. 1161.
335. *Björk P., Aakermann T., Hörnfeldt A.B., Gronowitz S.* // Ibid. 1995. Vol. 32. P. 751.
336. *Bremner D.H., Dunn A.D., Wilson K.A.* Synthesis. 1992. P. 528.
337. *Bremner D.H., Dunn A.D., Wilson K.A., Sturrock K.R., Wishart G.* Ibid. 1997. P. 949.
338. *Bremner D.H., Dunn A.D., Wilson K.A., Sturrock K.R., Wishart G.* Synthesis. 1998. P. 1095.
339. *Gleich E., Warnke Z., Schwarting W.* // Phosphorus, Sulfur, Silicon, Relat. Elem. 1991. Vol. 60. P. 247.
340. *Gnanasekaran A., Soundararajan N., Shanmugam P.* // Synthesis. 1977. P. 612.
341. *Gnanasekaran A., Suresh J. R., Shanmugam P.* // Sulfur Lett. 1993. Vol. 17. P. 15.
342. *Marchand P., Bellec C., Fargeau-Bellassoued M.C.* et al. // Heterocycles. 1996. Vol. 43. P. 63.
343. *Benati L., Leardini R., Monozzi M.* et al. // J. Org. Chem. 2000. Vol. 65. P. 8669.
344. *Harrowven D.C.* // Tetrahedron Lett. 1993. Vol. 34. P. 5653.
345. *Harrowven D.C., Browne R.* // Ibid. 1995. Vol. 36. P. 2861.
346*a*. *Маркарян Р.Э., Айрапетян Г.К., Маркарян Э.А., Норавян А.С.* // Хим. журн. Армении. 1997. Т. 50, № 3/4. С. 98; *b. Weis R., Seebacher W., Haslinger E.* // Sci. Pharm. 1997. Vol. 65. P. 119; *c. Weis R., Seebacher W.* // Monatsh. Chem. 2003. Vol. 134. P. 1121.
347. *Majumdar K.C., Ghosh M., Jana M.* // Synthesis. 2002. P. 669.
348. *Гюльбудагян Л.В., Алексанян И.Л., Аветисян А.А.* // Хим. журн. Армении. 1994. Т. 47, № 1/3. С. 40.
349. *Гюльбудагян Л.В., Алексанян И.Л., Аветисян А.А.* // Там же. 2000. Т. 53, № 3/4. С. 51.
350. *Моисеев Д.В., Аксенов А.В.* // Химия гетероцикл. соединений. 2001. С. 130.
351. *Моисеев Д.В., Аксенов А.В.* // Химия и биологическая активность синтетических и природных соединений. Азотистые гетероциклы и алкалоиды: (Материалы Первой Междунар. конф. "Химия и биологическая активность азотистых гетероциклов и алкалоидов"). М, 2001. Т. 2. С. 210.
352. *Plas H.C. van der* // 4th Ibn Sina Intern. Symp.: Pure and appl. heterocycl. chem.: (Abstr. book). Cairo, 1992. P. 88; РЖХим. 1993. 16 Ж 165.
353. *Haenel F., Rainer J., Gunther S.* // Arch. Pharm. 1992. Vol. 325. P. 349.
354. *Sasaki K., Rouf A.S.S., Kashino S., Hirota T.* // J. Chem. Soc. Chem. Commun. 1994. P. 1767.
355. *Sasaki K., Rouf A.S.S., Kashino S., Hirota T.* // Heterocycles. 1995. Vol. 41. P. 1307.
356. *Афанасьева М.В., Абраменко В.Л., Кривокольско С.Г.* // Хімія азотвмісних гетероциклів: (Тези. доп. Укр. конф. "ХАГ 2000"). Харьків, 2000. С. 43.
357. *Hirota T., Matsushita T., Sasaki K., Kashino S.* // Heterocycles. 1995. Vol. 41. P. 2565.
358. *Hirota T., Tomita K., Sasaki K.* et al. // Ibid. 2001. Vol. 55. P. 741.
359. *Malm J., Björk P., Gronowitz S., Hörnfeldt A.-B.* // Tetrahedron Lett. 1992. Vol. 33. P. 2199.
360. *Gronowitz S.* // J. Heterocycl. Chem. 1994. Vol. 31. P. 641.

361. *Sasaki K., Rouf A.S.S., Hirota T., Nakaya N.* // Ibid. 1999. Vol. 36. P. 461.
362. Пат. 07267963 Япония; Chem. Abstr. 1996. Vol. 124. 146194.
363. *Fevrier B., Dupas G., Queguiner G.* // J. Heterocycl. Chem. 1993. Vol. 30. P. 1085.
364. Пат. 1121286 Япония; Chem. Abstr. 1999. Vol. 130. 168357.
365. *Bacon E.R., Daum S.J.* // J. Heterocycl. Chem. 1991. Vol. 28. P. 1953.
366. *Levacher V., Boussad N., Dupas G.* et al. // Tetrahedron. 1992. Vol. 48. P. 831.
367. *Klemm L.H., Jun W., Sur Sandip K.* // J. Heterocycl. Chem. 1990. Vol. 27. P. 1537.
368. *Degl'Innocenti A., Funicello M., Scafato P.* et al. // J. Chem. Soc. Perkin Trans. Part I. 1996. P. 2561.
369. *Wrobel Z.* // Europ. J. Org. Chem. 2000. P. 521.
370. *Wrobel Z.* // Tetrahedron. 1998. Vol. 54. P. 2607.
371. *Wrobel Z.* // Tetrahedron Lett. 1997. Vol. 38. P. 4913.
372. WO 9909033 PCT; Chem. Abstr. 1999. Vol. 130. 196644.
373. WO 9724120 PCT; Chem. Abstr. 1997. Vol. 127. 161820.
374. Пат. 6107304 США; РЖХим. 01.13–19 О.117 П.
375. WO 9309122 PCT; Chem. Abstr. 1993. Vol. 119. 203391.
376. WO 9313104 PCT; Chem. Abstr. 1993. Vol. 119. 271139.
377. WO 9418205 PCT; Chem. Abstr. 1995. Vol. 122. 31498.
378. *Benham C.D., Blackburn T.P., Johns A.* et al. // Bioorg. Med. Chem. Lett. 1995. Vol. 5. P. 2455.
379. WO 9117165 PCT; Chem. Abstr. 1992. Vol. 116. 106268.
380. WO 9304068 PCT; Chem. Abstr. 1993. Vol. 119. 72593.
381. *El-Ahl A.-A.S.* // Phosphorus, Sulfur, Silicon, Relat. Elem. 2000. Vol. 156. P. 189.
382. *Charvát T., Potáček M., Marek J.* // Monatsh. Chem. 1995. Bd. 126. S. 333.
383. *Maruoka H., Yamagata K., Yamazaki M.* // Liebigs Ann. Chem. 1993. P. 1269.
384. Пат. 285356 ГДР; Chem. Abstr. 1991. Vol. 114. 228888.
385. *Harb A.F.A.* // Egypt. J. Pharm. Sci. 1992. Vol. 33, N 1/2. P. 283; Chem. Abstr. 1992. Vol. 117. 212435.
386. *Raslan M.A., Sayed S.M., Khalil M.A., Farag A.M.* // Heteroatom Chem. 2000. Vol. 11, N 2. P. 94.
387. *Mohareb R.M., Shams H.Z., Elkholy Y.M., Azam R.A.* // Phosphorus, Sulfur, Silicon, Relat. Elem. 1999. Vol. 155. P. 215.
388. *El-Saghier A.M.M.* // Molecules (free online journal). 2002. Vol. 7. P. 756. http://www.mdpi.net/molecules/.
389. *Kandeel Z.E.-S.* // Heteroatom Chem. 1996. Vol. 7, N 1. P. 29.
390. *Abdelrazek F.M., Salah A.M., Elbazza Z.E.* // Arch. Pharm. 1992. Vol. 325. P. 301.
391. *Rehwald M., Bellmann P., Jeschke T., Gewald K.* // J. prakt. Chem. 2000. Bd. 342. S. 371.
392. Пат. 717044 Европа; Chem. Abstr. 1996. Vol. 125. 114585.
393. *Buchstaller H.-P., Siebert C.D., Lyssy R.H.* et al. // Sci. Pharm. 2000. Vol. 68. P. 3.
394. Пат. 5256782 США; РЖХим. 1995. 9 О 72 П.
395. Пат. 472116 Европа; Chem. Abstr. 1992. Vol. 116. 214482.
396. WO 9728166 PCT; Chem. Abstr. 1997. Vol. 127. 205562.
397. *Degl'Innocenti A., Funicello M., Scafato P., Spagnolo P.* // Tetrahedron Lett. 1997. Vol. 38. P. 2171.
398. *Mohareb R.M.* // Gazz. Chim. Ital. 1992. Vol. 122. P. 147.
399. *Mohareb R.M.* // Monatsh. Chem. 1992. Vol. 123. P. 341.
400. *Mohareb R.M., Aziz S.I., El-Saka I.* // Sulfur Lett. 1991. Vol. 13. P. 229.
401. *El-Taweel F.M.A., Elagamey A.A., El-Kenawy A.A., Waly M.A.* // Phosphorus Sulfur Silicon Relat. Elem. 2001. Vol. 176. P. 215.
402. *Sherif S.M., Abdel-Sayed N.I., El-Kousy S.M., Mohareb R.M.* // Monatsh. Chem. 1995. Bd. 126. S. 601.
403. *Sowellim S.Z.A., El-Taweel F.M.A., Elagamey A.A.* // Bull. Soc. chim. France. 1996. Vol. 133. P. 229.

404. *Sherif S.M., Wardakhan W.W., Mohareb R.M.* // J. Chem. Res. (S). 1996. P. 356.
405. *Goerlitzer K., Dobberkau P.M.* // Pharmazie. 1996. Vol. 51. P. 389.
406. *Goerlitzer K., Dobberkau P. M.* // Sci. Pharm. 1994. Vol. 62. P. 175.
407. *Goerlitzer K., Dobberkau P.M., Jones P.G.* // Pharmazie. 1996. Vol. 51. P. 392.
408. *Goerlitzer K., Dobberkau P.M., Ewert H.J.* et al. // Ibid. 1997. Vol. 52. P. 575.
409. *Depretis S., Kirsch G.* Eur. J. Org. Chem. 2000. P. 1353.
410. *El-Abadelah M.M., Sabri S.S., Al-Ashgar H.A.* // Heterocycles. 1997. Vol. 45. P. 255.
411. *El-Abadelah M. M., Nazer M.Z., Okasha S.F.* et al. // Europ. J. Med. Chem. 1998. Vol. 33. P. 33.
412. *El-Abadelah M.M., Sabri S.S., Al-Ashgar H.A.* et al. // Phosphorus, Sulfur, Silicon, Relat. Elem. 1998. Vol. 134/135. P. 21.
413. *Bu Xianyong, Deady L.W., Denny W.A.* // Austral. J. Chem. 2000. Vol. 53. P. 143.
414*a*. *Klemm L.H., Miller K.* // J. Heterocycl. Chem. 2001. Vol. 38. P. 185; *b*. *Klemm L.H., Weakley T.J.R., Gilbertson R.D.* // Ibid. P.189. *c*. *Klemm L.H., Reed S.M.* // Ibid. P. 1433.
415. *Rohloff J.C., Alfredson T.V., Schwartz M.A.* // Tetrahedron Lett. 1994. Vol. 35. P. 1011.
416. *Szabo K.J., Gronowitz S., Hassan M.A.* // J. Heterocycl. Chem. 1993. Vol. 30. P. 543.
417. *Gronowitz S., Szabo K.J., Oluwadiya J.O.* // Ibid. 1991. Vol. 28. P. 351.
418. *Temciuc E., Hörnfeldt A.-B., Gronowitz S.* // Heterocycl. Commun. 1995. Vol. 1. P. 231; Chem. Abstr. 1995. Vol. 123. 198665.
419. *Gronowitz S., Szabo K.J., Olugbade T.A.* // J. Heterocycl. Chem. 1992. Vol. 29. P. 1635.
420. *Szabo K. J., Hörnfeldt A.-B., Gronowitz S.* // J. Mol. Struct.: THEOCHEM. 1992. Vol. 258. P. 67.
421. *Rajendran S.P., Shanmugam P.* // Org. Prep. Proc. Intern. 1994. Vol. 26. P. 349; Chem. Abstr. 1994. Vol. 121. 83108.
422. *Klemm L.H., Weakley T.J.R., Myungok Yoon* // J. Heterocycl. Chem. 1999. Vol. 36. P. 1077.
423. *Кадушкин А.В., Соловьева Н.П., Граник В.Г.* // Хим.-фарм. журн. 1993. Т. 27, № 3. С. 40.
424. *Abdel-Hafez A.A., Kamal El-Dean A.M., Hassan A.A., El-Kashef H.S.* // Bull Fac. Sci. Assiut Univ. B. 1994. Vol. 23, N 1. P. 93; Chem. Abstr. 1995. Vol. 123. 83232.
425. *Bakhite E.A.* // Phosphorus, Sulfur, Silicon, Relat. Elem. 2000. Vol. 159. P. 171.
426. *Wagner G., Vieweg H., Leistner S.* // Pharmazie. 1993. Vol. 48. P. 464.
427. *Кайгородова Е.А., Василин В.К., Крапивин Г.Д.* // Химия и биологическая активность синтетических и природных соединений. Азотистые гетероциклы и алкалоиды: (Материалы Первой Междунар. конф."Химия и биологическая активность азотистых гетероциклов и алкалоидов"). М., 2001. Т. 2. С. 130.
428. *Кайгородова Е.А., Василин В.К., Крапивин Г.Д.* // Там же. С. 398.
429. Пат. 293825 ГДР; Chem. Abstr. 1992. Vol. 116. 59394.
430. Пат. 293826 ГДР; РЖХим. 1992. 15 О 88 П.
431. Пат. 293827 ГДР; РЖХим. 1992. 15 О 89 П.
432. *Родиновская Л.А., Белухина Е.В., Шестопалов А.М., Литвинов В.П.* // Изв. РАН. Сер. хим. 1994. С. 181.
433. *Wagner G., Leistner S., Vieweg H.* et al. // Pharmazie. 1993. Vol. 48. P. 342.
434. *Clauson-Kaas N., Tyle Z.* // Acta Chem. Scand. 1952. Vol. 6. P. 667.
435. *Elming N., Clauson-Kaas N.* // Ibid. P. 867.
436. *Эльминг Н.* // Успехи органической химии. Т. 2 / Под ред. И.Л. Кнунянца. М.: Мир, 1964; [Advances in organic chemistry: Methods and results. Vol. 2 / Ed. R.A. Raphael et al. N.Y.: Interscience, 1960].
437. *Kamal El-Dean A.M.* // J. Chem. Res. (S). 1996. P. 260.
438. *Bakhite E.A., Geies A.A., Kamal El-Dean A.M., El-Kashef H.S.* // Phosphorus, Sulfur, Silicon, Relat. Elem. 1995. Vol. 104. P. 143.
439. *Hete J., El-Kashef H.S., Kamal El-Dean A.M.* et al. // J. Heterocycl. Chem. 2000. Vol. 37. P. 1521.

440. *Кайгородова Е.А., Осипова А.А., Василин В.К.* и др. // Химия гетероцикл. соединений. 2003. С. 444.
441. *Василин В.К., Кайгородова Е.А., Крапивин Г.Д.* // Там же. 2000. С. 565.
442. Пат. 2196772 Россия; РЖХим. 03.07–19 О.343 П.
443. *Bakhite E.A., Abbady M.S., Radwan. S.M.* // Coll. Czechosl. Chem. Commun. 1993. Vol. 58. P. 1457.
444. *Bakhite E.A.* // J. Chem. Res. (S). 2000. P. 500.
445. *Ho Yuh-Wen* // J. Chin. Chem. Soc. (Taipei). 1999. Vol. 46, N 1. P. 91; Chem. Abstr. 1999. Vol. 130. 282019.
446. *Leistner S., Wagner G., Krasselt U., Dumke S.* // Pharmazie. 1992. Vol. 47. P. 11.
447. *Bolton D., Johns A., Thompson M.* // Synth. Commun. 1993. Vol. 23. P. 2683.
448. А. с. 1417446 СССР; Бюл. изобрет. 1995. № 25; РЖХим. 1996. 8 О 80 П.
449. *Klemm L.H., Weakley T.J.R., Myungok Yoon, Clegg R.S.* // J. Heterocycl. Chem. 2000. Vol. 37. P. 763.
450. *Peinador C., Carmen Veiga M., Ojea V., Quintela J.M.* // Heterocycles. 1994. Vol. 38. P. 2065.
451. *Carmen Veiga M., Quintela J.M., Peinador C.* // Ibid. 1996. Vol. 43. P. 91.
452. *Coppo F.T., Fawzi M.M.* // J. Heterocycl. Chem. 1997. Vol. 34. P. 729.
453. *Artyomov V.A., Ivanov V.L., Shestopalov A.M., Litvinov V.P.* // Tetrahedron. 1997. Vol. 53. P. 13351.
454. *Чунихин К.С., Родиновская Л.А., Шестопалов А.М.* // Изв. РАН. Сер. хим. 2003. С. 428.
455. *Пташиц Г.М., Артемов В.А., Литвинов В.П.* // XX Всерос. конф. по химии и технологии орган. соединений серы: (Тез. докл.). Казань, 1999. С. 83.
456. *Пташиц Г.М., Артемов В.А., Литвинов В.П.* // Там же. С. 82.
457. *Erian A.W., Sherif S.M.* // Heterocycles. 1995. Vol. 41. P. 2195.
458. *Доценко В.В., Кривокольско С.Г., Литвинов В.П., Чернега А.Н.* // Изв. РАН. Сер. хим. 2002. С. 339.
459. *Доценко В.В., Кривокольско С.Г., Литвинов В.П., Чернега А.Н.* // Там же. 2003. С. 918.
460*a*. *Dotsenko V.V., Krivokolysko S.G., Litvinov V.P., Chernega A.N.* // Третя Всеукраïнська конференцiя студентiв та аспiрантiв: (Тези доп.). Кïев, 2002. С. 102; *b*. *Dotsenko V.V., Krivokolysko S.G., Litvinov V.P.* // Mendeleev Commun. 2003. Vol. 13. P. 267.
461. *Dotsenko V.V., Krivokolysko S.G., Litvinov V.P.* // Intern. conf. on chemistry of nitrogen containing heterocycles (CNCH-2003): Abstracts. Kharkov, 2003. P. 176.
462a. *Dotsenko V.V., Krivokolysko S.G., Litvinov V.P.* // Ibid. P. 48.
462*b*. *Dotsenko V.V., Krivokolysko S.G., Litvinov V.P.* // Mendeleev Commun. 2004. P. 30.
463. *Dunn A.D., Norrie R.* // J. prakt. Chem. Chem.-Ztg. 1992. Bd. 334. S. 483.
464. *Hussein A.M., Abu-Shanab F.A., Ishak E.A.* // Phosphorus, Sulfur, Silicon, Relat. Elem. 2000. Vol. 159. P. 55.
465. *Awad I.M.A., Abdel-Rahman A.E., Bakhite E.A.* // Ibid. 1991. Vol. 57. P. 293.
466. Пат. 257830 ГДР; Chem. Abstr. 1989. Vol. 110. 25262.
467. Пат. 2578234 ГДР; Chem. Abstr. 1989. Vol. 110. 95263.
468. *Madding G.D., Thompson M.D.* // J. Heterocycl. Chem. 1987. Vol. 24. P. 581.
469. *Dave C.G., Shah P.R., Dave K.C., Patel V.J.* // J. Ind. Chem. Soc. 1989. Vol. 66. P. 48.
470. *Leistner S., Wagner G., Guetscharo M., Glusa E.* // Pharmazie. 1986. Vol. 41. P. 54.
471. Пат. 258014 ГДР; РЖХим. 1989. 1 О 126 П.
472. Пат. 258015 ГДР; РЖХим. 1989. 1 О 127 П.
473. Пат. 258016 ГДР; РЖХим. 1989. 1 О 128 П.
474. Пат. 258017 ГДР; РЖХим. 1989. 3 О 86 П.
475. Пат. 258018 ГДР; РЖХим. 1989. 1 О 129 П.
476. Пат. 258019 ГДР; РЖХим. 1989. 3 О 87 П.

477. *Иванов В.Л., Артемов В.А., Шестопалов А.М., Литвинов В.П.* // Химия гетероцикл. соединений. 1997. С. 837.
478. *Vieweg H., Leistner S ., Boehm N.* et al. // Pharmazie. 1993. Vol. 48. P. 26.
479. *Wagner G., Boehm N.* // Ibid. 1993. Vol. 48. P. 95.
480. *Boehm N., Krasselt U., Leistner S., Wagner G.* // Ibid. 1992. Vol. 47. P. 897.
481. *Шестопалов А.М., Шаранин Ю.А.* // Журн. орган. химии. 1984. Т. 20. С. 1991.
482. *Хорошилов Г.Е.* // Хімія азотвмісних гетероциклів: (Тези доп. Міжнар. конф. "ХАГ 2000"). Харьків, 2000. С. 134.
483. *Leistner S., Vieweg S., Vieweg H., Strohscheid T.* // Pharmazie. 1991. Vol. 46. P. 415.
484. *Abdel-Rahman A.E., Awad I.M.A., Bakhite A.E.* // Phosphorus, Sulfur, Silicon, Relat. Elem. 1992. Vol. 66. P. 171.
485. *Leistner S., Krasselt U., Dumke S., Wagner G.* // Pharmazie. 1992. Vol. 47. P. 682.
486. *Abdel-Rahman A.E., Awad I.M.A., Bakhite E.A.* // Phosphorus, Sulfur, Silicon, Relat. Elem. 1991. Vol. 60. P. 189.
487. *Tilak R.T., Ambekar S.Y.* // J. Ind. Chem. Soc. 1990. Vol. 67. P. 260.
488. *Dave C.G., Shah A.B., Shah H.C.* // J. Heterocycl. Chem. 1997. Vol. 34. P. 937.
489. *Dave C.G., Shishoo C.J., Devani M.B.* et al. // Ibid. 1980. Vol. 17. P. 1497.
490. *Vieweg H., Boehm N., Krasselt U.* et al. // Pharmazie. 1992. Vol. 47. P. 751.
491. *Youssef M.S. K., Atte F.M., Hassan K.M.* et al. // Bull. Fac. Sci. Assiut Univ. 1991. Vol. 20, N 2. P. 31; Chem. Abstr. 1992. Vol. 117. 7882.
492. *Рябова С.Ю., Трофимкин Ю.И., Тугушева Р.З.* и др. // Хим.-фарм. журн. 1993. Т. 27, № 9. С. 32.
493. *Awad I.M.A., Abdel-Rahman A.E., Bakhite E.A.* // Phosphorus, Sulfur, Silicon, Relat. Elem. 1992. Vol. 69. P. 213.
494. *Wagner G., Boehm N., Leistner S.* // Pharmazie. 1993. Vol. 48. P. 20.
495. *Wagner G., Krasselt U.* // Ibid. 1992. Vol. 47. P. 943.
496. *Guerrera F., Salerno L., Sarva M.C., Siracusa M.A.* // Farmaco. 1993. Vol. 48. P. 1725.
497. *Wagner G., Vieweg H., Leistner S.* // Pharmazie. 1993. Vol. 48. P. 576.
498. *Wagner G., Leistner S., Vieweg H.* et al. // Ibid. 1993. Vol. 48. P. 514.
499. *Peinador C., Carmen Veiga M., Ojea V., Quintela J.M.* // Heterocycles. 1995. Vol. 41. P. 37.
500. *Василин В.К., Кайгородова Е.А., Липунов М.М., Крапивин Г.Д.* // Химия гетероцикл. соединений. 2002. С. 713.
501. *Ghorab M.M., Nassar O.M., Hassan A.Y.* // Phosphorus, Sulfur, Silicon, Relat. Elem. 1998. Vol. 134/135. P. 57.
502. *Wagner G., Vieweg H., Leistner S.* // Pharmazie. 1993. Vol. 48. P. 63.
503. *Vieweg H., Krasselt U., Böhm N.* et al. // Ibid. 1990. Vol. 45. P. 731.
504. *Vieweg H., Leistner S., Prantz J.* et al. // Ibid. 1992. Vol. 47. P. 841; 1993. Chem. Abstr. Vol. 119. 28025.
505. *Vieweg H., Leistner S., Wagner G.* // Ibid. 1992. Vol. 47. P. 914.
506*a*. *Srivastava R.P., Bhaduri N.N., Bhaduri A.P.* // J. Heterocycl. Chem. 1987. Vol. 24. P. 219; *b*. *Temciuc E., Hornfeldt A.-B., Gronowitz S.* // Pol. J. Chem. 1994. Vol. 68. 2343.
507. *Kamal El-Dean A.M.* // Phosphorus, Sulfur, Silicon, Relat. Elem. 1995. Vol. 105. P. 77.
508. *Авакян А.П., Казарян С.Г., Геворгян Г.А., Норавян А.С.* // XX Всерос. конф. по химии и технологии орган. соединений серы: (Тез. докл.). Казань, 1999. С. 203.
509. *Eldin S.M., Basyouni W.M., Ibrahim L.I.* // Egypt. J. Pharm. Sci. 1999. Vol. 39. P. 197; Chem. Abstr. 2000. Vol. 133. 252334.
510. *Erian A.W., Abu-Shanab F.A.* // Bull. Chem. Soc. Jap. 1998. Vol. 71. P. 2387.
511. *Наумов О.А., Шестопалов А.М.* // Стратегия и тактика органического синтеза: (Тез. докл. III Всерос. симпоз. по орган. химии). Ярославль, 2001. С. 80; РЖХим. 02.23–19Ж.217.
512. *Наумов О.А.* // Актуальные тенденции в органическом синтезе на пороге новой эры: (Тез. докл. II Междунар. конф. молодых ученых). СПб., 1999. С. 91; РЖХим. 03.01–19Ж.214.

513. *Шестопалов А.М., Наумов О.А.* // Изв. РАН. Сер. хим. 2003. С. 1306.
514. *Castle R.N., Luo J.K.* // Sci. Pharm. 1990. Vol. 58. P. 203.
515. *Luo J.K., Castle R.N.* // J. Heterocycl. Chem. 1991. Vol. 28. P. 205.
516. *Leistner S., Boehm N., Vieweg H., Wagner G.* // Pharmazie. 1992. Vol. 47. P. 333.
517*a*. *Klemm L.H., Reid D.* // J. Org. Chem. 1960. Vol. 25. P. 1816; *b*. *Hickson C.L., McNab H.* // Synthesis. 1981. P. 464.
518*a*. Заявка 19527568 Германия; РЖХим. 1998. 15 О 72 П; *b*. Заявка 96115386/04 Россия; РЖХим. 1999. 19 О 81 П.
519. Пат. 6103903 США; РЖХим. 01.14–19 О.107 П.
520. WO 9943682 PCT; Chem. Abstr. 1999. Vol. 131. 184941.
521. WO 9943681 PCT; Chem. Abstr. 1999. Vol. 131. 184940.
522. Пат. 0753557 Япония; Chem. Abstr. 1995. Vol. 123. 169614.
523. Пат. 505058 Европа; Chem. Abstr. 1992. Vol. 117. 251343.
524. WO 9312116 PCT; Chem. Abstr. 1994. Vol. 120. 134467.
525. Пат. 5219867 США; РЖХим. 1994. 21 О 35 П.
526. Пат. 0803163 Япония; Chem. Abstr. 1996. Vol. 124. 317131.
527. Пат. 4608079 США; РЖХим. 1987. 17 О 376 П.
528.Заявка 4227747 ФРГ; РЖХим. 1995. 12 О 297 П.
529. *Dodd J.H., Schwender C.F., Moore J.B.* et al. // Drug Des. Discovery. 1998. Vol. 15, N 3. P. 135; Chem. Abstr. 1998. Vol. 129, 136116.
530*a*. Пат. 4879384 США; Chem. Abstr. 1990. Vol. 112. 198354; *b*. Пат. 4845225 США; РЖХим. 1990. 13 О 34 П; *c*. Пат. 4777167 США; РЖХим. 1989. 16 О 43 П; *d*. Пат. 4705785 США; РЖХим. 1988.17 О 69 П.
531. Пат. 6046207 США; РЖХим. 01.07–19 О.131 П.
532. WO 9846609 PCT; Chem. Abstr. 1998. Vol. 129. 330718.
533. Пат. 6001849 США; РЖХим. 00.24–19 О.217 П.
534. WO 9845272 PCT; Chem. Abstr. 1998. Vol. 129. 302658.
535. *Jaen J. C., Laborde E., Bucsh R. A.* et al. // J. Med. Chem. 1995. Vol. 38. 4439.
536. WO 9518132 PCT; Chem. Abstr. 1996. Vol. 124. 8786.
537. WO 9422869 PCT; Chem. Abstr. 1995. Vol. 122. 133159.
538. Пат. 5472964 США; Chem. Abstr. 1996. Vol. 124. 232429.
539. Заявка 2722786 Франция; РЖХим. 1999. 21 О 51 П.
540. WO 9847903 PCT; Chem. Abstr. 1998. Vol. 129. 330658.
541. Пат. 4593099 США; РЖХим. 1987. 1 О 99 П.
542. Пат. 376116 Европа; Chem. Abstr. 1991. Vol. 114. 23953.
543. *Yamato M., Hashigaki K., Takeuchi Y.* et al. // J. Pharmacobio-Dyn. 1990. Vol. 13, N 8. P. 145; РЖХим. 1991. 7 О 39 П.
544. Пат. 5342843 США; РЖХим. 1996. 4 О 65 П.
545. Пат. 2039058 Россия; РЖХим. 1996. 3 О 40 П.
546. Пат. 5352685 США; РЖХим. 1996. 5 О 41 П.
547. Пат. 08143573 Япония; Chem. Abstr. 1996. Vol. 125. 158629.
548. Пат. 560348 Европа; Chem. Abstr. 1994. Vol. 120. 134449.
549. Пат. 1256581 Европа; РЖХим. 03.08–19 О.86 П.
550. Пат. 5206387 США; РЖХим. 1994. 15 О 47 П.
551*a*. Пат. 5208330 США; РЖХим. 1994. 19 О 47 П; *b*. Пат. 5389629 США; РЖХим. 1996. 20 О 37 П.
552. *Malicorne G., Bompart J., Giral L., Despaux E.* // Europ. J. Med. Chem. 1991. Vol. 26. P. 3.
553. *Gorlitzer K., Kramer C., Boyle C.* // Pharmazie. 2000. Vol. 55. P. 595.
554. *Gronowitz S., Timari G.* // J. Heterocycl. Chem. 1990. Vol. 27 P. 1127.
555. *Gronowitz S., Bjoök P., Malm J., Hörnfeldt A.-B.* // J. Organomet. Chem. 1993. Vol. 460. P. 127.
556. *Gronowitz S.* // 4th Ibn Sina Intern. Symp. Pure and Appl. Heterocycl. Chem.: (Abstracts). Cairo, 1992. P. 86; РЖХим. 1993. 16 Ж 172.

557. *Björk P., Hörnfeldt A.-B., Gronowitz S.* // Heterocycl. Commun. 1997. Vol. 3, N 2. P. 183.
558. *Boschelli D.H., Ye Fei* // J. Heterocycl. Chem. 2002. Vol. 39. P. 783.
559. Пат. 10251264 Япония; Chem. Abstr. 1998. Vol. 129. 290126.
560*a*. *Munchhof M.J., Beebe J.S., Casavant J.M.* et al. // Bioorg. Med. Chem. Lett. 2004. Vol. 14. P. 21; *b*. WO 9924440 PCT; Chem. Abstr. 1999. Vol. 131. 5266; *c*. Пат. 6492383 США.
561. *Jong Seok L., Kyongtae K.* // J. Heterocycl. Chem. 2000. Vol. 37. P. 363.
562. *Berkaoui M., Outurquin F., Paulmier C.* // Tetrahedron. 1998. Vol. 54. P. 9055.
563. *White L.A., Storr R.C.* // Ibid. 1996. Vol. 52. P. 3117.
564. *Radl S., Konvička P., Vachal P.* // J. Heterocycl. Chem. 2000. Vol. 37. P. 855.
565. *Иванов В.Л., Артемов В.А., Шестопалов А.М.* и др. // Химия гетероцикл. соединений. 1996. С. 413.
566. *Khoroshilov G.E., Yarotcky Y.V.* // Intern. conf. Chemistry of Nitrogen Containing Heterocycles. (CNCH-2003): abstracts. Kharkov, 2003. P. 82.
567. *Alvarez-Sarandes R., Peinador C., Quintela J.M.* // Tetrahedron. 2001. Vol. 57. P. 5413.
568*a*. *Outurquin F., Paulmier C.* // Tetrahedron Lett. 1993. Vol. 34. P. 5715; *b*. *Outurquin F., Paulmier C.* // Ibid. 1993. Vol. 34. P. 5719.
569. *Brugier D., Outurquin F., Paulmier C.* // Tetrahedron. 1997. Vol. 53. P. 10331.
570. *Berkaoui M., Outurquin F., Paulmier C.* // J. Heterocycl. Chem. 1996. Vol. 33. P. 9.
571. *Balasundaram B., Venugopal M., Perumal P.T.* // Tetrahedron Lett. 1993. Vol. 34. P. 4249.
572. *Brugier D., Outurquin F., Paulmier C.* // J. Chem. Soc. Perkin Trans. Part I. 2001. P. 37.
573. *Barker J.M., Huddleston P.R., Chandwick N., Keenan G.J.* // J. Chem. Res. (S). 1980. N 1; J. Chem. Res. (M). P. 113.
574. *Clarke K., Fox W.R., Scrowston R.M.* // Ibid. 1980. P. 33; J. Chem. Res. (M). 1980. P. 833.
575. *Genevois-Borella A., Vuilhorgne M., Mignani S.* // Heterocycles. 2002. Vol. 57. P. 317.
576. *Тумкявичус С., Бернотайте Р.* // Химия гетероцикл. соединений. 1998. С. 1699.
577. *Sherif S.M.* // Monatsh. Chem. 1996. Bd. 127. S. 955.
578. *Carmen Veiga M., Quintela J.M., Peinador C.* // Heterocycles. 1996. Vol. 43. P. 1073.
579. *Михайлов И.Г., Абаимов А.В., Яшкир В.А.* // Органический синтез и комбинаторная химия: (Тез. докл. Междунар. науч. конф.). М.; Звенигород, 1999. П-177.
580. *Verboom W., Verboom C., Eissink I.M.* et al. // Rec. trav. chim. Pays-Bas. 1990. Vol. 109. P. 481.
581. *Alkhathlan H.Z.* // Heterocycles. 1997. Vol. 45. P. 45.
582. *Mason H.J., Ximao Wu, Schmitt R.* et al. // Tetrahedron Lett. 2001. Vol. 42. P. 8931.
583*a*. Пат. 6191140 США; РЖХим. 02.04–19 О.93 П; *b*. *Абраменко Л.Д., Кривокольско С.Г., Литвинов В.П.* // Первая Всерос. конф. по химии гетероциклов памяти А.Н. Коста: (Тез. докл.), Суздаль, 2000. С. 76.
584. *Dodd J. H., Schwender C.F., Gray-Nunez Y.* // J. Heterocycl. Chem. 1990. Vol. 27. P. 1453 .
585. *Дубуре Р.Р., Виганте Б.А., Озолс Я.Я.* и др. // Химия гетероцикл. соединений. 1986. С. 1563.
586. *Russell R.K., Nievelt C.E. van, Rampulla R.A.* et al. // Synthesis. 1992. P. 753.
587. *Bu Xianyong, Deady L.W.* // Synth. Commun. 1999. Vol. 29. P. 4223.
588. *Deprets S., Kirsch G.* // ARKIVOC (free online journal). 2002. Vol. 40. Avail. URL http://www.arkat- usa.org/ark/journal/2002/General/FS-186F/186F.pdf, (i).
589. *Strekowski L., Lee H., Lin Shou-Yuan* et al. // J. Org. Chem. 2000. Vol. 65. P. 7703.
590. *Gilchrist T., Healy M.A.M.* // Tetrahedron. 1993. Vol. 49. P. 2543.
591. *Campos P. J., Anon E., Malo M.C., Rodriguez M.A.* // Ibid. 1999. Vol. 55. P. 14079.
592. *Ibrahim Y.A., Al-Saleh B.* // J. Chem. Res. (S). 2002. N 2. P. 60.
593. *Dunn A.D., Norrie R.* // J. Heterocycl. Chem. 1987. Vol. 24. P. 85.
594. *Antonini I., Cola D., Polucci P.* et al. // Farmaco. 1996. Vol. 51. P. 41.
595. *Quintela J.M., Carmen Veiga M., Peinador C., Gonzalez L.* // Heterocycles. 1997. Vol. 45. P. 1733.
596. *Gronowitz S., Timari G.* // Chem. Scr. 1989. Vol. 29. P. 305.
597. *Gronowitz S., Timari G.* // Ibid. 1989. Vol. 29. P. 309.

598. *Szabo K. J., Gronowitz S.* // J. Heterocycl. Chem. 1993. Vol. 30. P. 561.
599. Заявка 3905528 ФРГ; РЖХим. 1991. 10 О 36 П.
600. Заявка 3827727 ФРГ; РЖХим. 1991. 16 О 69 П.
601. Пат. 5294621 США; РЖХим. 1995. 10 О 44 П.
602. Заявка 96115153/04 Россия; РЖХим. 1999. 18 О 64 П.
603. Заявка 96115154/04 Россия; РЖХим. 1999. 18 О 67 П.
604. Заявка 4343683 ФРГ; РЖХим. 1997. 14 О 51 П.
605. Заявка 4343684 ФРГ; РЖХим. 1997. 14 О 52 П.
606. Заявка 4343641 ФРГ; РЖХим. 1997. 13 О 43 П.
607. Заявка 4220312 ФРГ; РЖХим.1995. 8 О 62 П.
608. Заявка 4220345 ФРГ; РЖХим. 1995. 8 О 63 П.
609. Заявка 4220355 ФРГ; РЖХим. 1995. 8 О 67 П.
610. Заявка 4220368 ФРГ; РЖХим. 1995. 8 О 192 П.
611. Заявка 4220369 ФРГ; РЖХим. 1995. 8 О 193 П.
612. Заявка 4220373 ФРГ; РЖХим. 1995. 8 О 194 П.
613. Заявка 4220353 ФРГ; РЖХим. 1995. 8 О 182 П.
614. Заявка 4220320 ФРГ; РЖХим. 1995. 8 О 184 П.
615. Заявка 4104257 ФРГ; Chem. Abstr. 1993. Vol. 118. 6878.
616. WO 0059912 PCT; Chem. Abstr. 2000. Vol. 133. 281795.
617. Заявка 1–313480 Япония; РЖХим. 1991. 1 О 397 П.
618. Пат. 272066 ГДР; Chem. Abstr. 1990. Vol. 112. 198417.
619. Пат. 272082 ГДР; Chem. Abstr. 1990. Vol. 112. 198357.
620. Пат. 272083 ГДР; Chem. Abstr. 1990. Vol. 112. 235281.
621. Пат. 272084 ГДР; Chem. Abstr. 1991. Vol. 114. 228882.
622. Пат. 272091 ГДР; Chem. Abstr. 1990. Vol. 112. 235329.
623*a*. *Мкртчян А.П., Казарян С.Г., Норавян А.С.* и др. // Хим.-фарм. журн. 1998. Т. 32, № 9. С. 15; *b*. Пат. 03109385 Япония; Chem. Abstr. 1992. Vol. 116. 6539.
624. *El-Sherbeny M.A., Youssef K.M., Al-Shafeih F.S., Al-Obaid A.M.A.* // Med. Chem. Res. 2000. Vol. 10, N 2. P. 122.
625. *El-Subbagh H.J.* // Saudi Pharm. J. 1997. Vol. 5, N 1. P. 23; Chem. Abstr. 1997. Vol. 126. 293329.
626. Пат. 5141932 США; РЖХим. 1996. 3 О 53 П.
627. Заявка 2672801 Франция; РЖХим. 1993. 9 О 50 П.
628. *Benovski P., Stille J.R.* // Tetrahedron Lett. 1997. Vol. 38. 8475.
629. WO 9946267 PCT; Chem. Abstr. 1999. Vol. 131. 243258.
630. Заявка 2715658 Франция; РЖХим. 1997. 16 О 57 П.
631. WO 9410175 PCT; Chem. Abstr. 1994. Vol. 121. 179566.
632. Заявка 63–96188 Япония; РЖХим. 1989. 10 О 61 П.
633*a*. *Sakr S.M., Kadry A.M., El-Sayed A.M.M., Al Ashmawi M.I.* // Egypt. J. Chem. 1992. Vol. 34, N 2. P. 147; Chem. Abstr. 1994. Vol. 121. 280615; *b*. Заявка 98120452/04 Россия; РЖХим. 01.11–19 О.87; *c*. WO 9738977 PCT; Chem. Abstr. 1994. Vol. 127. 3587943.
634. Заявка 4220379 ФРГ; РЖХим. 1995. 8 О 187 П.
635. Заявка 4220319 ФРГ; РЖХим. 1995. 8 О 66 П.
636. Пат. 0770135 Япония; Chem. Abstr. 1995. Vol. 123. 314031.
637. WO 9313105 PCT; Chem. Abstr. 1994. Vol. 120. 164148.
638. Заявка 1100172 Япония; РЖХим. 1991. 13 О 69 П.
639. Пат. 6323215 США; РЖХим. 02.24–19 О.162 П.
640. Пат. 283143 ГДР; Chem. Abstr. 1991. Vol. 114. 228886.
641. WO 9215592 PCT; Chem. Abstr. 1993. Vol. 118. 6964.
642. Пат. 5606060 США; РЖХим. 1998. 19 О 67 П.
643. *Zhi Gui-Dong, Schaefer V., Boyd S.A., Okasinski G.F.* // J. Org. Chem. 2002. Vol. 67. P. 943.
644. WO 9825930 PCT; Chem. Abstr. 1998. Vol. 129. 81674.

645*a*. *Baraldi P.G., Zaid A.Z., Lampronti I.* et al. // Bioorg. Med. Chem. Lett. 2000. Vol. 10. P. 1953; *b. Baraldi P.G., Romagnoli R., Pavani M.G.* et al. // J. Med. Chem. 2003. Vol. 46. P. 794.
646. Пат. 6323214 США; РЖХим. 02.21–19 О.74 П.
647. Пат. 4876261 США; РЖХим. 1991. 13 О 71 П.
648. *Houlihan W.J., Cheon S.H., Parrino V.A.* et al. // J. Med. Chem. 1993. Vol. 36. P. 3098.
649. Пат. 6093723 США; РЖХим. 01.11–19 О.149 П.
650. Пат. 4971974 США; РЖХим. 1992. 9 О 61 П.
651. *Michaelides M.R., Yufeng Hong, Di Domenico S., Jr.* et al. // J. Med. Chem. 1997. Vol. 40. P. 1585.
652. *Gupta A.K., Patel S.R., Desphande M.N.* // Synth. Commun. 1999. Vol. 29. P. 1835.
653. *Michaelides M.R., Yufeng Hong, Di Domenico S., Jr.* et al. // J. Med. Chem. 1995. Vol. 38. P. 3445.
654. *Gu Yu Gui, Bayburt E.K., Michaelides M.R.* et al. // Bioorg. Med. Chem. Lett. 1999. Vol. 9. P. 1341.
655. Пат. 5659037 США; Chem. Abstr. 1997. Vol. 127. 248092.
656. WO 9422858 PCT; Chem. Abstr. 1995. Vol. 123. 143898.
657. Пат. 5597832 США; РЖХим. 1998. 8 О 109 П.
658. Заявка 19636769 Германия; Chem. Abstr. 1998. Vol. 128. 217381.
659. Заявка 19900673 Германия; РЖХим. 01.08-19 О.153 П.
660. Заявка 10031389 Германия; РЖХим. 02.22-19 О.93 П.
661. WO 9413679 PCT; Chem. Abstr. 1995. Vol. 123. 340082.
662. WO 9321189 PCT; Chem. Abstr. 1994. Vol. 121. 9382.
663. Пат. 5621103 США; РЖХим. 1998. 15 О 73 П.
664. Пат. 5126448 США; Chem. Abstr. 1992. Vol. 117. 212482.
665. Пат. 04154785 Япония; Chem. Abstr. 1992. Vol. 117. 212480.
666. Пат. 05163278 Япония; Chem. Abstr. 1994. Vol. 120. 270355.
667. Пат. 04264087 Япония; Chem. Abstr. 1993. Vol. 118. 101976.
668. Пат. 07109281 Япония; Chem. Abstr. 1995. Vol. 123. 285988.
669. *Kawakubo H., Takagi S., Yamaura Y.* et al. // J. Med. Chem. 1993. Vol. 36. P. 3526.
670. Пат. 624588 Европа; Chem. Abstr. 1995. Vol. 122. 81418.
671. *Miyazawa S., Okano K., Shimomura N.* et al. // Chem. Pharm. Bull. 1991. Vol. 39. P. 3215.
672. *Miyazawa S., Okano K., Shimomura N.* et al. // Ibid. 1992. Vol. 40. P. 521.
673. Пат. 93120 Финляндия; РЖХим. 1995. 22 О 65 П.
674. *Miyazawa S., Okano K., Kawahara T.* et al. // Chem. Pharm. Bull. 1992. Vol. 40. P. 762.
675. Пат. 4010315 Германия; Chem. Abstr. 1991. Vol. 115. 280072.
676. Пат. 4015137 Германия; Chem. Abstr. 1991. Vol. 114. 122433.
677. Пат. 4010316 Германия; Chem. Abstr. 1991. Vol. 114. 122431.
678. Пат. 4010361 Германия; Chem. Abstr. 1991. Vol. 114. 122430.
679. Пат. 2661911 Франция; Chem. Abstr. 1992. Vol. 116. 235664.
680. Заявка 2779652 Франция; РЖХим. 00.22–19 О.86 П.
681. Заявка 2791980 Франция; РЖХим. 01.08–19 О.154 П.
682. WO 0061587 PCT; Chem. Abstr. 2000. Vol. 133. 309912.
683. Пат. 2660311 Франция; Chem. Abstr. 1992. Vol. 117. 26595.
684. Пат. 5482937 США; РЖХим. 1997. 24 О 84 П.
685. Пат. 5438045 США; РЖХим. 1997. 8 О 68 П.
686. Пат. 5409909 США; РЖХим. 1997. 2 О 56 П.
687. Пат. 5304553 США; РЖХим. 1995. 18 О 91 П.
688. Пат. 5221671 США; РЖХим. 1995. 9 О 115 П.
689. Пат. 681010 Швейцария; РЖХим. 1993. 18 О 56 П.

690*a*. Заявка 2243829 Великобритания; РЖХим. 1993. 2 О 102 П; *b*. Заявка 2660311 Франция; РЖХим. 1993. 2 О 103 П; *c*. Пат. 394562В Австрия; РЖХим. 1993. 2 О 104 П.
691. Пат. 95035 Финляндия; РЖХим. 1996. 20 О 54 П.
692. Пат. 173140 Норвегия; РЖХим. 1994. 11 О 44 П.
693. Пат. 173504 Норвегия; РЖХим. 1995. 24 О 48 П.
694. Заявка 4015136 ФРГ; РЖХим. 1993. 1 О 79 П.
695*a*. Заявка 2229723 Великобритания; РЖХим. 1991. 14 О 74 П; *b*. Пат. 2242427 Великобритания; Chem. Abstr. 1992. Vol. 116. 41492.
696. Заявка 2229724 Великобритания; РЖХим. 1991. 14 О 75 П.
697. WO 9858930 PCT; Chem. Abstr. 1999. Vol. 130. 66518.
698. Пат. 6433167 США; РЖХим. 03.05–19 О.147 П.
699. Пат. 5468740 США; РЖХим. 1997. 19 О 73 П.
700. Пат. 5382579 США; РЖХим. 1996. 16 О 80 П.
701. *Kano S., Ozaki T., Hibino S.* // Heterocycles. 1979. Vol. 12. P. 489.
702. *Dogan J., Karminski-Zamola G., Boykin D.W.* // Ibid. 1995. Vol. 41. P. 1659.
703. *Malesevic M., Karminski-Zamola G., Bajic M., Boykin D.W.* // Ibid. 1995. Vol. 41. P. 2691.
704. *Dogan J., Karminski-Zamola G., Boykin D.* W. // Heterocycl. Commun. 1996. Vol. 2. P. 213.
705. *Gakhar H.K., Kaur R., Gupta S.B.* // Monatsh. Chem. 1995. Bd. 126. S. 1253.
706. *Pakray S., Castle R.N.* // J. Heterocycl. Chem. 1987. Vol. 24. P. 231.
707. *Castle S.L., Luo J.-K., Kudo H., Castle R.* N. // Ibid. 1988. Vol. 25. P. 1363.
708. *Luo J.-K., Castle R.N.* // Ibid. 1990. Vol. 27. P. 1031.
709. *Luo J.-K., Castle S.L., Castle R.N.* // Ibid. P. 2047.
710. *Musmar M.J., Castle R.N.* // Ibid. 1991. Vol. 28. P. 203.
711. *Luo J.-K., Zektzer A.S., Castle R.N.* // Ibid. P. 737.
712. *Luo J.-K., Castle R.N.* // Ibid. P. 1825.
713. *Castle R.N., Pakray S., Martin G.E.* // Ibid. P. 1997.
714. *Sasaki K., Castle R.N.* // Ibid. 1992. Vol. 29. P. 963.
715. *Sasaki K., Castle R.N.* // Ibid. P. 1613.
716. *Camoutsis Ch., Castle R.N.* // Ibid. 1993. Vol. 30. P. 153.
717. *Musmar M.J., Zektzer A.S., Castle R.N., Dalley N.K.* // Ibid. P. 487.
718. *Luo J.-K., Zektzer A.S., Castle R.N.* et al. // Ibid. P. 453.
719. *Luo J.-K., Castle S.L., Castle R.N.* // Ibid. P. 653.
720. *Luo J.-K., Castle R. N.* // Ibid. P. 1167.
721. *Musmar M.J., Castle R.N.* // Ibid. 1994. Vol. 31. P. 553.
722. *Luo J.-K., Kudo H., Federspiel R.F., Castle R.N.* // Ibid. 1995. Vol. 32. P. 317.
723. *Luo J.-K., Federspiel R.F., Castle R. N.* // Ibid. P. 659.
724. *Sasaki K., Tokuda O., Hirota T.* et al. // Ibid. P. 1735.
725. *Luo J.-K., Federspiel R.F., Castle R.N., Castle L.W.* // Ibid. 1996. Vol. 33. P. 185.
726. *Halverson A.P., Castle L.W., Castle R.N.* // Ibid. P. 179.
727. *Halverson A.P., Castle L.W.* // Ibid. P. 727.
728. *Luo J.-K., Federspiel R.F., Castle R.N.* // Ibid. P. 923.
729. *Luo J.-K., Federspiel R.F., Castle R.N.* // Ibid. 1997. Vol. 34. P. 1597.
730. *Sasaki K., Tokuda O., Hirota T.* et al. // Ibid. P. 1829.
731. *Luo J.-K., Federspiel R.F., Castle R.N.* // Ibid. 1998. Vol. 35. P. 1441.
732. *Luo J.-K., Federspiel R.F., Castle R.N.* // Ibid. 2000. Vol. 37. P. 171.
733. *Luo J.-K., Cabal M.P., Federspiel R.F., Castle R.N.* // Ibid. P. 997.
734. *Luo J.-K., Cabal M.P., Federspiel R. F., Castle R.N.* // Ibid. 2001. Vol. 38. P. 137.
735. *Castle L.W., Johnston M.D., Jr., Camoutsis Ch.L., Castle R.N.* // Ibid.1992. Vol. 29. P. 1869.
736. *Castle L.W., Johnston M. D., Jr., Camoutsis Ch. L., Castle R.N.* // Ibid. P. 1805.
737. *Hadden Ch.E., Martin G.E., Luo J.-K., Castle R.N.* // Ibid. 2000. Vol. 37. P. 821.
738. *Malm J., Rehn B., Hörnfeldt A.-B., Gronowitz S.* // Ibid. 1994. Vol. 31. P. 11.
739. *Malm J., Hörnfeldt A.-B., Gronowitz S.* // Heterocycles. 1993. Vol. 35. P. 245.

740. *Yang Y., Hörnfeldt A.-B., Gronowitz S.* // Chem. Scr. 1988. Vol. 28. P. 275.
741. *Толкунов С.В., Симонова С.И.* // Синтез и реакции конденсированных производных бензо[*b*]фуро[2,3-*c*] и бензо[*b*]тиено[2,3-*c*]пирилия. Донецк, 1988. Деп. в ВИНИТИ № 8941-В88; РЖХим. 1989. 9 Ж 273 ДЕП.
742. *Толкунов С.В., Суйков С.Ю., Зубрицкий М. Ю., Дуленко В.И.* // Химия гетероцикл. соединений. 1998. С. 1137.
743. *Толкунов С.В.* // Там же. С. 1335.
744. *Толкунов С.В., Хижан А.И., Симонова С.И.* и др. // Там же. 1994. С. 321.
745. *Marchalin S., Szemes F., Bar N., Decroix B.* // Heterocycles. 1999. Vol. 50. P. 445.
746. *Daich A., Decroix B.* // J. Heterocycl. Chem. 1996. Vol. 33. P. 873.
747. *Mamouni A., Netchitailo P., Daich A., Decroix B.* // Phosphorus, Sulfur, Silicon, Relat. Elem. 1996. Vol. 119. P. 169.
748. *Marchalin S., Decroix B., Morel J.* // Acta Chem. Scand. 1993. Vol. 47. P. 287.
749. *Marchalin S., Netchitailo P., Decroix B., Morel J.* // 15th Intern. Symp. Org. Chem. Sulfur: (Abstr. Pap.). Caen, 1992. P. 181; РЖХим. 1993. 8 Ж 274.
750. *Marchalin S., Decroix B.* // J. Heterocycl. Chem. 1994. Vol. 31. P. 495.
751. *Lebosquain D., Decroix B.* // Heterocycles. 1993. Vol. 36. P. 2303.
752. *Daich A., Ohier P., Decroix B.* // Tetrahedron Lett. 1995. Vol. 36. P. 83.
753. *Ohier P., Daich A., Decroix B.* // Tetrahedron. 1996. Vol. 52. P. 13547.
754. *Jilale A., Netchitailo P., Decroix B.* // J. Heterocycl. Chem. 1993. Vol. 30. P. 881.
755. *Толкунов В.С., Толкунов С.В., Дуленко В.И.* // Хімія азотвмісних гетероциклів: (Тези доп. Міжнар. конф. "ХАГ 2000"). Харьків, 2000. С. 125.
756. *Sato K., Arai S., Yamagishi T.* // J. Heterocycl. Chem. 1996. Vol. 33. P. 57.
757. *Sato K., Yamagishi T., Arai S.* // Ibid. 2000. Vol. 37. P. 1009.
758. *Eberbach W., Laber N.* // Tetrahedron Lett. 1992. Vol. 33. P. 61.
759. *Faltz H., Liebscher J.* // Synlett. 1998. P. 1355.
760. *Brun E.M., Gil S., Parra M.* // ARKIVOC (free online journal). 2002. Vol. 80. Avail. URL http://www.arkat-usa.org/ark/journal/2002/Part(x)_General/2-615C/615C.pdf, (x).
761. *Bombrun A., Sageot O.* // Tetrahedron Lett. 1997. Vol. 38. P. 1057.
762. *Tauber C., Klade M., Sterk H., Junek H.* // Monatsh. Chem. 1990. Vol. 121. P. 299.
763. WO 9834112 PCT; Chem. Abstr. 1998. Vol. 129. 14962.
764. Пат. 5856107 США; РЖХим. 1999. 16 О 377 П.
765. *Абаимов А.В., Яшкир В.А.* // Органический синтез и комбинаторная химия: (Тез. докл. Междунар. науч. конф.). М.; Звенигород, 1999. П-2. С. 27.
766. *El-Kashef H.S., Geies A.A., Kamal El-Dean A.M., Abdel-Hafez A.A.* // J. Chem. Technol. Biotechnol. 1993. Vol. 57. P. 15; Chem. Abstr. 1994. Vol. 120. 771913.
767. *Shaifullah Chowdhury A.Z.M., Matin M.M.* // Chittagong Univ. Stud. Part II, 1997. Vol. 21, N 2. P. 47; Chem. Abstr. 1999. Vol. 130. 237529.
768. *Sauter F., Jordis U., Froehlich J.* et al. // ACH – Models Chem. 1994. Vol. 131. P. 489; Chem. Abstr. 1995. Vol. 122. 105800.
769. *Sensfuss U., Habicher W.D.* // Heteroatom Chem. 1998. Vol. 9. P. 529.
770. *Castanedo G.M., Sutherlin D.P.* // Tetrahedron Lett. 2001. Vol. 42. P. 7181.
771*a*. *Padwa A., Heidelbaugh T.M., Keuthe J.T.* // J. Org. Chem. 1999. Vol. 64. P. 2038. *b*. *Padwa A., Gunn D.E., Jr., Osterhout M.H.* // Synthesis. 1997. P. 1353.
772. *Haider N., Plas H.C. van der* // Tetrahedron 1990. Vol. 46. P. 3641.
773. *Malm J., Hornfeldt A.-B., Gronowitz S.* // J. Heterocycl. Chem. 1994. Vol. 31. P. 521.
774. *Malm J., Hörnfeldt A.-B., Gronowitz S.* // Acta Chem. Scand. A. 1995. Vol. 49. P. 744.
775. *Malm J., Hörnfeldt A.-B., Gronowitz S.* // Heterocycles. 1994. Vol. 37. P. 331.
776. *Björk P., Hörnfeldt A.-B., Gronowitz S., Edvardsson U.* // EuroP. J. Med. Chem. 1996. Vol. 31. P. 411.
777. *Gronowitz S., Hörnfeldt A.-B., Temciuc E.* // J. Heterocycl. Chem. 1993. Vol. 30. P. 533.
778. *Gronowitz S., Temciuc E., Hornfeldt A.-B.* // Ibid. 1994. Vol. 31. P. 167.
779. *Fischer U., Mohler H., Schneider F., Widmer U.* // Helv. Chim. Acta. 1990. Vol. 73. P. 763.

780. *Legouin B., Burgot J.-L.* // J. Heterocycl. Chem. 2000. Vol. 37. P. 127.
781. *Sauter F., Fröhlich J., Shaifullah Chowdhury A.Z.M.* // Sci. Pharm. 1996. Vol. 64. P. 647.
782. *Sauter F., Fröhlich J., Blasl K., Gewald K.* // Heterocycles. 1995. Vol. 40. P. 851.
783. *Shaifullah Chowdhury A.Z.M., Shibata Y., Morita M.* et al. // Ibid. 2001. Vol. 55. P. 1747.
784. *Sauter F., Fröhlich J., Shaifullah Chowdhury A.Z.M., Hametner C.* // Acta Chim. sloven. [Vestn. Sloven. Kem. Drus.]. 1996. Vol. 43. P. 365; РЖХим. 1998. 1 Ж 255.
785*a*. *Fröhlich J., Sauter F., Shaifullah Chowdhury A.Z.M., Hametner C.* // ARKIVOC (free online journal). 2000. Vol. 1. P. 402. Avail. URL http://www.arkat-usa.org/ark/journal/Volume_1/Part_3/046/copy.pdf, (iii).
785*b*. *Fröhlich J., Shaifullah Chowdhury A.Z.M., Hametner C.* // ARKIVOC (free online journal). 2001. Vol. 2. P. 163. Avail. URL http://www.arkat-usa.org/ark/journal/Volume2/Part3/ Sauter/FS-134F/FS- 134F.pdf, (ii).
786. *Sauter F., Frohlich J., Shaifullah Chowdhury A.Z.M., Hametner C.* // Monatsh. Chem. 1997. Bd. 128. S. 503.
787. *Ahmed E.Kh., Sensfuss U., Habicher W.D.* // J. Heterocycl. Chem. 1999. Vol. 36. P. 1119.
788. Ahmed E.Kh. // Phosphorus, Sulfur, Silicon, Relat. Elem. 2002. Vol. 177. P. 989.
789. *Ahmed E.Kh.* // Ibid. 2002. Vol. 177. P. 1323.
790. *Казарян С.Г., Норавян А.С., Геворкян Г.А.* // Химия гетероцикл. соединений. 1999. С. 941.
791. *Sensfuss U., Habicher W.D.* // Heterocycles. 2001. Vol. 55. P. 171.
792. *Berkes D., Netchitailo P., Morel J., Decroix B.* // Synth. Commun. 1998. Vol. 28. P. 949.
793. *Marchalin S., Decroix B.* // J. Heterocycl. Chem. 1993. Vol. 30. P. 667.
794. *Oussaid B., Aurell M.J., Garrigues B., Soufiaoui M.* // Phosphorus, Sulfur, Silicon, Relat. Elem. 1993. Vol. 85. P. 17.
795. *Temciuc E., Hörnfeldt A.-B., Gronowitz S., Stålhandske C.* // Tetrahedron. 1995. Vol. 51. P. 13185.
796. *Толкунов С.В., Кальницкий М.Н., Дуленко В.И.* // Химия гетероцикл. соединений. 1993. С. 706.
797. *Толкунов С.В., Кальницкий М.Н., Лящук С.Н., Дуленко В.И.* // Там же. 1994. С. 701.
798. *Толкунов С.В., Кальницкий М.Н., Хижан А.И.* и др. // Там же. 1995. С. 1124.
799. *Толкунов С.В., Кальницкий М.Н., Дуленко В.И.* // Там же. 1997. С. 1199.
800. *Толкунов С.В., Крючков М.А., Дуленко В.И.* // Хімія азотвмісних гетероциклів: (Тези. доп. Міжнар. конф. "ХАГ 2000"). Харьків, 2000. С. 124.
801. *Кальницький М.М., Дуленко В.І.* // Хімія азотвмісних гетероциклів: (Тези доп. Укр. конф. "ХАГ 97"). Харьків, 1997. С. 117.
802. *Толкунов С.В., Кальницкий М.Н., Лящук С.Н., Дуленко В.И.* // Химия гетероцикл. соединений. 1997. С. 406.
803. Пат. 4730049 США; РЖХим. 1989. 1 О 76 П.
804. Пат. 6043368 США; РЖХим. 01.07–19 О.132 П.
805. Пат. 4591592 США; РЖХим. 1987. 2 О 265 П.
806. Заявка 61-85391 Япония; РЖХим. 1987. 9 О 162 П.
807. Заявка 61-271291 Япония; РЖХим. 1987. 20 О 110 П.
808. *Gooding O.W., Beard C.C.* // Heterocycles. 1991. Vol. 32. P. 1777.
809. Пат. 5068360 США; РЖХим. 1993. 8 О 53 П.
810. Пат. 06298766 Япония; Chem. Abstr. 1995. Vol. 122. 133162.
811. *Cen J.* // Zhongguo Yiyao Gongye Zazhi. 1997. Vol. 28. P. 197; Chem. Abstr. 1997. Vol. 127. 331417.
812. Пат. 5945432 США; Chem. Abstr. 1999. Vol. 131. 165330.
813. Пат. 829482 Европа; Chem. Abstr. 1998. Vol. 128. 244045.
814. Пат. 497695 Европа; Chem. Abstr.1992. Vol. 117. 191851.
815. Пат. 5191090 США; РЖХим. 1994. 19 О 48 П.
816. Заявка 2664276 Франция; РЖХим. 1993. 2 О 49 П.
817. Пат. 465358 Европа; Chem. Abstr. 1992. Vol. 116. 194139.

818. *Ziemianin B., Olszanecki R., Uracz W.* et al. // J. Physiol. Pharmacol. 1999. Vol. 50. P. 597; Chem. Abstr. 2000. Vol. 132. 343019.
819. Пат. 06271582 Япония; Chem. Abstr. 1995. Vol. 122. 290840.
820. Пат. 573955 Европа; Chem. Abstr. 1994. Vol. 120. 245062.
821. Пат. 573954 Европа; Chem. Abstr. 1994. Vol. 120. 270357.
822. Пат. 573975 Европа; Chem. Abstr. 1994. Vol. 120. 217645.
823. Пат. 5296603 США; РЖХим. 1995. 12 Н 85 П.
824. Пат. 5364941 США; РЖХим. 1996. 9 О 36 П.
825. Пат. 273097 Япония; Chem. Abstr. 2000. Vol. 133. 266832.
826. WO 9918110 PCT; Chem. Abstr. 1999. Vol. 130. 296510.
827. WO 9851682 PCT; Chem. Abstr. 1999. Vol. 130. 24964.
828. WO 9851681 PCT; Chem. Abstr. 1999. Vol. 130. 24963.
829. WO 0027840 PCT; Chem. Abstr. 2000. Vol. 132. 334447.
830. WO 9851689 PCT; Chem. Abstr. 1999. Vol. 130. 25057.
831. Пат. 466569 Европа; Chem. Abstr. 1992. Vol. 117. 90266.
832. *Burgos A., Herbert J.M., Simpson I.* // J. Labell. Compounds and Radiopharm. 2000. Vol. 43. P. 891; РЖХим. 01.01–19 О.92.
833. *Badorc A., Bordes M.-F., Frehel D., Maffrand J.-P.* // 15th Intern. Symp. Org. Chem. Sulfur "ISOCS 15": (Abstr. Pap.). Caen, 1992. P. 226; РЖХим. 1993. 2 О 48.
834. *Carvalho A.S. de, Fraga C.A.M., Silva K.C. M. de* et al. // J. Brazil. Chem. Soc. 1996. Vol. 7. P. 247; Chem. Abstr. 1996. Vol. 125. 300884.
835. Пат. 2077695 Канада; Chem. Abstr. 1994. Vol. 120. 8583.
836. Пат. 5436242 США; РЖХим. 1997. 9 О 46 П.
837. Заявка 2576901 Франция; РЖХим. 1987. 16 О 111 П.
838. Пат. 10101677 Япония; Chem. Abstr. 1998. Vol. 129. 595.
839. WO 9736887 PCT; Chem. Abstr. 1997. Vol. 127. 307400.
840. Пат. 08113563 Япония; Chem. Abstr. 1996. Vol. 125. 114584.
841. WO 9421599 PCT; Chem. Abstr. 1995. Vol. 123. 143870.
842. Заявка 2738824 Франция; Chem. Abstr. 1997. Vol. 127. 5101.
843. Заявка 2738823 Франция; Chem. Abstr. 1997. Vol. 127. 5018.
844. Заявка 2738822 Франция; РЖХим. 1999. 2 О 96 П.
845. Заявка 2167065 Великобритания; РЖХим. 1987. 2 О 130 П.
846. Пат. 5137894 США; Chem. Abstr. 1993. Vol. 118. 6962.
847. WO 9217467 PCT; РЖХим. 1993. 7 О 66 П.
848. *Colle R., Clarke G.D., Dondio G.* et al. // Chirality. 1992. Vol. 4. P. 8.
849. WO 0023075 PCT; Chem. Abstr. 2000. Vol. 132. 313677.
850*a*. Заявка 4041482 ФРГ; РЖХим. 1993. 13 О 36 П.
850*b*. Пат. 5464855 США; РЖХим. 1997. 17 О 45 П.
851. Заявка 1199948 Япония; РЖХим. 1991. 9 О 90 П.
852. Пат. 485962 Европа; Chem. Abstr. 1992. Vol. 117. 150973.
853. *Okhudo M., Kuno A., Katsuta K.* et al. // Chem. Pharm. Bull. 1996. Vol. 44. P. 778.
854. WO 0044725 PCT; Chem. Abstr. 2000. Vol. 133. 135237.
855. Пат. 5334596 США; Chem. Abstr. 1994. Vol. 121. 230759.
856. Пат. 5480887 США; Chem. Abstr. 1996. Vol. 124. 289512.
857. Заявка 96109378/04 Россия; РЖХим. 1999. 13 О 77 П.
858. *Hornback W.J., Munroe J.E., Shepherd T.A.* et al. // Bioorg. Med. Chem. Lett. 1995. Vol. 5. P. 2891.
859. *Munroe J. E., Hornback W. J., Campbell J. B.* et al. // Ibid. 1995. Vol. 5. P. 2885.
860. WO 9927929 PCT; Chem. Abstr. 1999. Vol. 131. 190113.
861. Пат. 2143588 Канада; Chem. Abstr. 1996. Vol. 124. 290283.
862. Пат. 803505 Европа; Chem. Abstr. 1998. Vol. 128. 13253.
863. WO 9906410 PCT; Chem. Abstr. 1999. Vol. 130. 182449.
864. Заявка 2761068 Франция; Chem. Abstr. 1999. Vol. 130. 25079.

865. Пат. 5874581 США; РЖХим. 1999. 23 О 146 П.
866. Пат. 5204468 США; РЖХим. 1994. 17 О 47 П.
867. WO 9856793 PCT; Chem. Abstr. 1999. Vol. 130. 52437.
868. Заявка 19724979 Германия; РЖХим. 00.04–19 О.102 П.
869. WO 9945013 PCT; Chem. Abstr. 1999. Vol. 131. 214278.
870. WO 9840385 PCT; Chem. Abstr. 1998. Vol. 129. 260346.
871. Заявка 2695126 Франция; РЖХим. 1996. 13 О 56 П.
872. *Herz W., Tsai L.* // J. Amer. Chem. Soc. 1953. Vol. 75. P. 5122.
873. *Maffrand J., Eloy F.* // J. Heterocycl. Chem. 1976. Vol. 13. P. 1347.
874. *Wikel J.H., Denney M.L., Vasileff R.T.* // Ibid. 1993. Vol. 30. P. 289.
875. *Mamouni A., Daich A., Decroix B.* // Synth. Commun. 1998. Vol. 28. P. 1839.
876. *Pigeon P., Decroix B.* // Tetrahedron Lett. 1996. Vol. 37. P. 7707.
877*a*. *Grönowitz S., Hornfeldt A.-B., Yang Y.* // Chem. Scr. 1998. Vol. 28. P. 281 *b*. *Yang Y., Hörnfeldt A.-B., Gronowitz S.* // Synthesis. 1989. P. 130.
878. *Briel D.* // Pharmazie. 1998. Vol. 53. P. 227.
879. Заявка 426690 Япония; РЖХим. 1995. 22 О 42 П.
880. *Sumita K., Koumori M., Ohno S.* // Chem. Pharm. Bull. 1994. Vol. 42. P. 1676.
881. *Gronowitz S., Sandberg E.* // Arkiv kemi. 1970. Vol. 32. P. 217.
882. *Erba E., Pocar D., Trimarco P.* // J. Chem. Soc. Perkin Trans. Part I. 1998. P. 3535.
883. *Decroix B., Morel J.* // J. Heterocycl. Chem. 1991. Vol. 28. P 81.
884. *Carvalho A.S. de, Fraga C.A.M., Barreiro E.J.* // Ibid. 1996. Vol. 33. P. 309.
885. *Jayashree A., Malleshwar D.* // Ind. J. Chem. B. 1994. Vol. 33. P. 676.
886. *Сипягин А.М.* // Химия гетероцикл. соединений. 1996. С. 364.
887. *Гюльбудагян Л.В., Алексанян И.Л., Аветисян А.А.* // Хим. журн. Армении. 1992. Т. 45, № 3/4. С. 233.
888. *Gupta M.C.L.N., Malleshwar D.* // Ind. J. Chem. B. 1995. Vol. 34. P. 432.
889. *Warm A.* // Heterocycles. 1992. Vol. 34. P. 2263.
890. Пат. 360293 Европа; Chem. Abstr. 1990. Vol. 113. 97595.
891. Пат. 4902694 США; РЖХим. 1992. 11 О 52 П.
892. *Ютілов Ю.М., Смоляр М.М., Гресько С.В., Щербина Л.І.* // XVII Українська конференція з органічної хімії: (Тези доп.). Харьків, 1995. Ч. 1. С. 92.
893. *Ютилов Ю.М., Смоляр Н.Н., Гресько С.В.* // Журн. орган. химии. 1995. Т. 31. С. 304.
894. Пат. 721948 Европа; Chem. Abstr. 1996. Vol. 125. 167807.
895. Заявка 4435479 Германия; РЖХим. 1980. 6 О 103 П.
896. Заявка 19500792 Германия; РЖХим. 1998. 10 О 67 П.
897. Заявка 4431122 ФРГ; Chem. Abstr. 1996. Vol. 124. 343318.
898. Заявка 4427530 ФРГ; Chem. Abstr. 1996. Vol. 124. 289280.
899. Пат. 04117388 Япония; Chem. Abstr. 1992. Vol. 117. 111597.
900. *Kondo H., Taguchi M., Inoue Y.* et al. // J. Med. Chem. 1990. Vol. 33. P. 2012.
901. Пат. 5008389 США; РЖХим. 1992. 13 О 145 П.
902. Заявка 4418510 ФРГ; РЖХим. 1997. 11 О 80 П.
903. Пат. 684244 Европа; Chem. Abstr. 1996. Vol. 124. 202305.
904. Пат. 4853469 США; РЖХим. 1991. 5 О 84 П.
905. Заявка 3218384 Япония; РЖХим. 1994. 17 О 92 П.
906. Заявка 1199979 Япония; РЖХим. 1992. 10 О 136 П.
907. Заявка 2286686 Япония; РЖХим. 1993. 4 О 109 П.
908. Пат. 04120081 Япония; Chem. Abstr. 1992. Vol. 117. 212523.
909. Пат. 1332171 Канада; РЖХим. 1996. 6 О 112 П.
910. Пат. 5191079 США; РЖХим. 1994. 15 О 98 П.
911. Пат. 472826 Европа; Chem. Abstr. 1992. Vol. 116. 214537.
912. *Taguchi M., Kondo H., Inoue Y.* et al. // J. Med. Chem. 1992. Vol. 35. P. 94.
913. *Inoue Y., Kondo H., Taguchi M.* et al. // Ibid. 1994. Vol. 37. P. 586.
914. *Jinbo Y., Kondo H., Taguchi M.* et al. // Ibid. P. 2791.

915. *Segawa J., Kitano M., Kazuno K.* et al. // J. Heterocycl. Chem. 1992. Vol. 29. P. 111
916. *Jinbo Y., Kondo H., Taguchi M.* et al. // J. Org. Chem. 1994. Vol. 59. P. 6057.
917. *Jinbo Y., Kondo H., Inoue Y.* et al. // J. Med. Chem. 1993. Vol. 36. P. 2621.
918. Пат. 4889848 США; РЖХим. 1991. 13 О 129 П.
919. Заявка 2138284 Япония; РЖХим. 1991. 18 О 114 П.
920. Пат. 08157363 Япония; Chem. Abstr. 1996. Vol. 125. 195649.
921. *Rida S.M., Habib N.S., Badawey E.A.M.* et al. // Arch. Pharm. 1995. Vol. 328. P. 325.
922. *Cox O., Dumas J.A., Rivera L.A. et al.* // J. Heterocycl. Chem. 1999. Vol. 36. P. 943.
923. *Kumar V., Carabateas P.M., Dority J.A.* et al. // J. Med. Chem. 1995. Vol. 38. P. 1826.
924. Пат. 5569655 США; Chem. Abstr. 1997. Vol. 126. 47225.
925. Пат. 2131967 Канада; Chem. Abstr. 1995. Vol. 123. 286025.
926. *Ghabrial S.S., Mortada M., Eldin S.M., Elneairy M.A.* // Egypt. J. Pharm. Sci. 1996. Vol. 37. P. 363; Chem. Abstr. 1997. Vol. 126. 251100.
927. Пат. 04261186 Япония; Chem. Abstr. 1993. Vol. 118. 213095.
928. *Siddiqui M.A., Perville P., Tarazi M.* et al. // Tetrahedron Lett. 1997. Vol. 38. P. 8807.
929. *Bachand B., DiMaio J., Siddiqui M.A.* // Bioorg. Med. Chem. Lett. 1999. Vol. 9. P. 913.
930*a*. WO 9619483 PCT; Chem. Abstr. 1996. Vol. 125. 167970. *b*. Заявка 97112111/04 Россия; РЖХим. 00.06–19 О.138 П.
931. *Nagai U., Sato K., Nakamura R., Kato R.* // Tetrahedron. 1993. Vol. 49. P. 3577.
932. Пат. 6025471 США; РЖХим. 01.04–19 О.134 П.
933. *Haubner R., Schmitt W., Hölzemann G.* et al. // J. Amer. Chem. Soc. 1996. Vol. 118. P. 7881.
934. *Subasinghe N.L., Bontems R.J., McIntee E.* et al. // J. Med. Chem. 1993. Vol. 36. P. 2356.
935. *Eun Lee, Dong Youl Lim, Kyung Ae Lee // Bull.* Korean Chem. Soc. 1990. Vol. 11. P. 361; Chem. Abstr. 1991. Vol. 114. 81340.
936. Пат. 11269178 Япония; Chem. Abstr. 1999. Vol. 131. 257872.
937. *Siriwardena A.H., Chiaroni A., Riche C., Grierson D.S.* // J. Org. Chem. 1992. Vol. 57. P. 5661.
938. *Chaudhuri R.K., Sticher O., Winkler T.* // Helv. Chim. Acta. 1980. Vol. 63. P. 1045.
939. *Chaudhuri R.K., Sticher O., Winkler T.* // Tetrahedron Lett. 1981. Vol. 22. P. 559; РЖХим. 1981. 14 Е 106.
940. *Thomas A., Ila H., Junjappa H.* // Tetrahedron. 1990. Vol. 46. P. 4295.
941. *Earley W.G., Dority J.A., Jr., Kumar V., Mallamo J.P.* // Heterocycles. 1995. Vol. 41. P. 309.
942. *Nemazany A., Haider N.* // J. Heterocycl. Chem. 1996. Vol. 33. P. 1147.
943. *Воловенко Ю.М., Воловненко Т.А., Козынченко А.П., Бабичев Ф.С.* // Укр. хим. журн. 1996. Т. 62. С. 124.
944. *Воловенко Ю.М., Блюмін Є.В., Марченко Л.С.* // Хімія азотвмісних гетероциклів: (Тези доп. Укр. конф. "ХАГ 97"). Харьків, 1997. С. 39.
945. *Volovenko Yu.M., Blyumin E.V.* // Tetrahedron. 2000. Vol. 56. P. 5185.
946. *Volovenko Yu.M., Nazarenko K.G., Tolmachev A.A., Makey A.P.* // Intern. conf. chemistry of nitrogen containing heterocycles (CNCH-2003): Abstracts. Kharkov, 2003. P. 104.
947. *Воловенко Ю.М., Шокол Т.В.* // Химия гетероцикл. соединений. 2003. С. 629.
948. *Elgemeie G.H., Shams H.Z., Elkholy Y.M., Abbas N.S.* // Phosphorus, Sulfur, Silicon, Relat. Elem. 2000. Vol. 165. P. 265.
949. *Raslan M.A., Khalil M.A., Sayed S.M., Farag A.M.* // Heterocycl. Commun. 1999. Vol. 5. P. 167; Chem. Abstr. 1999. Vol. 131. 116183.
950. Воловенко Ю.М., Іванов В.В., Ількун Т.Г. // Хімія азотвмісних гетероциклів: (Тези доп. Укр. конф. "ХАГ 97"). Харьків, 1997. С. 38.
951. *Matsuda Y., Matsumoto H., Ide S.* et al. // Yakugaku Zasshi. 1993. Vol. 113. P. 32; Chem. Abstr. 1993. Vol. 118. 233938.
952. *Ram J.V., Srivastava P., Agarwal N.* // J. Chem. Res. (S). 2001. P. 421.
953. *El-Shafei A.K., El-Saghier A.M.M., Soliman A.M.* // Coll. Czechosl. Chem. Commun. 1995. Vol. 60. P. 1065.

954. *Konakahara T., Murayama T., Sano K., Kubota S.* // J. Chem. Res. (S). 1996. P. 136.
955. *Kambe S., Saito K., Kishi H.* et al. // Synthesis. 1977. P. 839.
956*a*. *Elmoghayar M.R.H., Ibraheim M.K.A., Elghandour A.H., Elnagdi M.H.* // Ibid. 1981. P. 635; *b. Kambe S., Saito K., Sakurai A., Midorikawa H.* // Ibid. 1981. P. 531.
957. *Abdel-Latif F.F., Shaker R.M.* // Phosphorus, Sulfur, Silicon, Relat. Elem. 1990. Vol. 48. P. 217.
958. *Abdel-Latif F.F., Shaker R.M.* // Pol. J. Chem. 1991. Vol. 65. P. 1043; РЖХим. 1992. 8 Ж 329.
959*a*. *Selim M.A.* // Aswan Sci. Technol. Bull. 1992. Vol. 13. P. 60; Chem. Abstr. 1993. Vol. 119. 28084. *b. Chen Jyh Jian, Ing Jing Wang* // Dyes and Pigments 1996. Vol. 30. P. 173.
960. *El-Hag Ali G.A.M., Khalil A., Ahmed A.H.A., El-Gaby M.S.A.* // Acta chim. sloven. 2002. Vol. 49. P. 365.
961. *Elgemeie G.E.H., Elghandour A.H., Elzanate A. M., Hussein A. M.* // J. Chem. Res. (S). 1997. P. 256.
962. *Zhi-Tang Huang, Xian Shi* // Synthesis. 1990. P. 162.
963. *Marek D., Wadouachi A., Uzan R.* et al. // Tetrahedron Lett. 1996. Vol. 37. P. 49.
964. *Hanefeld W., Naeeni M., Schlitzer M.* // J. Heterocycl. Chem. 1996. Vol. 33. P. 1791.
965*a*. *Sakamoto M., Nagano M., Suzuki Y., Tamura O.* // Chem. Pharm. Bull. 1995. Vol. 43. P. 1824; *b. Sakamoto M., Nagano M., Suzuki Y.* et al. // Tetrahedron. 1996. Vol. 52. P. 733.
966. *Sakamoto M., Nozaka A., Shimamoto M.* et al. // Chem. Pharm. Bull. 1994. Vol. 42. P. 1367.
967. *Sakamoto M., Nozaka A., Shimamoto M.* et al. // J. Chem. Soc. Perkin Trans. Part I. 1995. P. 1759.
968. *Abdou W.M., Ganoub N.A.F., Shaddy A.A.M.* // Tetrahedron. 1998. Vol. 54. P. 9079.
969. *Ganoub N.A.F.* // Phosphorus, Sulfur, Silicon, Relat. Elem. 1999. Vol. 148. P. 21.
970*a*. *Elliott M.C., Galea N.M., Long M.S., Willock D.J.* // Tetrahedron Lett. 2001. Vol. 42. P. 4937; *b. Elliott M.C., Monk A.E., Kruiswijk E.* et al. // Synlett. 1999. P. 1379.
971. *Al-Afaleg E.I.* // Synth. Commun. 2001. Vol. 31. P. 3557.
972. *Diaz A., Matia M.P., Garcia-Navio J.L.* et al. // J. Org. Chem. 1994. Vol. 59. P. 8294.
973. *Lesniak S., Flisinska J.* // Synthesis. 2001. P. 135.
974. *Smith F.T., Atigadda R.V.* // J. Heterocycl. Chem. 1991. Vol. 28. P. 1813.
975. *Ojea V., Peinador C., Quintela J.M.* // Synthesis. 1992. P. 798.
976. *Morel G., Marchand E., Benjelloun A.T.* et al. // Europ. J. Org. Chem. 1998. P. 2631.
977. *Литвинов В.П.* // Успехи химии. 2004. Т. 73. С. 692.
978. *Литвиненко С.В., Воловенко Ю.М., Бабичев Ф.С.* // XVI Українська конференція з органічної хімії: (Тези доп.). Тернопіль, 1992. С. 120; РЖХим. 1993. 2 Ж 269.
979. *Nagao Y., Tohjo T., Shiro M.* et al. // Chem. Lett. 1992. P. 2035.
980. *Quiroga J., Hernandez P., Insuasty B.* et al. // J. Chem. Soc. Perkin Trans. Part I. 2002. P. 555.
981. *Ким Д.Г., Сашин А.В., Козловская В.А., Андреева И.Н.* // Химия гетероцикл. соединений. 1996. Р. 1252.
982. *Ким Д.Г., Слепухин П.А., Андреев В.О.* // XX Всерос. конф. по химии и технологии орган. соединений серы: (Тез. докл.). Казань, 1999. С. 181.
983. *Ким Д.Г., Брисюк Н.П., Гончарова Н.А.* // Бром- и йодциклизация 2- аллилтио(окси)пиридинов. Челябинск, 1990. Деп. в ФНИИТЭХИМ № 692-хп90 (Черкассы, 1990); РЖХим. 1991. 5 Ж 270 ДЕП.
984. *Ким Д.Г., Брисюк Н.П., Смолина Е.В., Миронова И.М.* // Синтез солей тиазоло[3,2-*а*]хинолиния. Челябинск, 1991. Деп. в ФНИИТЭХИМ № 41-хп91 (Черкассы, 1991); РЖХим. 1991. 11 Ж 341 ДЕП.
985. *Ким Д.Г.* // Химия гетероцикл. соединений. 1999. С. 334.
986. *Ким Д.Г., Слепухин П.А.* // Там же. С. 1694.
987. *Диянова А.А., Ким Д.Г.* // Проблемы теоретической и экспериментальной химии: (Тез. докл. XI Всерос. студ. науч. конф.). Екатеринбург, 2001. Ч. 2. С. 26; РЖХим. 02.23–19Ж.282.

988. *Бондин Е.В., Ким Д.Г.* // Проблемы теоретической и экспериментальной химии: (Тез. докл. XII Всерос. студ. науч. конф.). Екатеринбург, 2002. С. 178; РЖХим. 03.09–19Ж.231.
989. *Нікішин О.О., Дяченко В.Д.* // Хімія азотвмісних гетероциклів: (Тези доп. Міжнар. конф. “ХАГ 2000”). Харьків, 2000. С. 137.
990. *Ким Д.Г.* // Карбонильные соединения в синтезе гетероциклов: (Тез. докл. VI Всерос. конф.). Саратов, 1996. С. 197.
991. *Krauze A., Popelis J., Duburs G.* // Heterocycl. Commun. 1997. Vol. 3. P. 515; Chem. Abstr. 1998. Vol. 128. 217313.
992. *Krauze A., Popelis J., Duburs G.* // Tetrahedron. 1998. Vol. 54. P. 9161.
993. *Кривоколыско С.Г., Чернега А.Н., Русанов Э.Б., Литвинов В.П.* // Докл. РАН 2001. Т. 377. С. 638.
994. *Кривоколыско С.Г., Литвинов В.П.* // Новые достижения в химии карбонильных и гетероциклических соединений: (Сб. науч. тр.). Саратов, 2000. С. 134.
995. *Кривоколыско С.Г., Фролов К.А., Лысенко Ю.Н.* и др. // Химия и биологическая активность синтетических и природных соединений. Азотистые гетероциклы и алкалоиды: (Материалы Первой Междунар. конф. “Химия и биологическая активность азотистых гетероциклов и алкалоидов”). М., 2001. Т. 2. С. 167.
996. *Кривоколыско С.Г., Чернега А.Н., Русанов Э.Б., Литвинов В.П.* // Там же. С. 409.
997. *Krauze A., Duburs G.* // Latv. Kim. Zurn. 1994. P. 92.
998. *Краузе А., Дубурс Г.* // Химия гетероцикл. соединений. 1996. С. 1134.
999. *Michael J.P., Koning C.B. de, Westhuyzen C.W. van der, Fernandes M.A.* // J. Chem. Soc. Perkin Trans. Part I. 2001. P. 2055.
1000. *Reid D.H., Dingwall J.G.* // ARKIVOC (free online journal). 2002. Vol. 140. Avail. URL http://www.arkat- usa.org/ark/journal/2002/Lloyd/DL-299G/299G.htm, (iii).
1001. *Cox O., Prieto J.A., Ramirez L.* Et al. // J. Heterocycl. Chem. 1999. Vol. 36. P. 937.
1002. *Краузе А., Дубурс Г.* // Химия гетероцикл. соединений. 1997. С. 1421.
1003*a*. Кривоколыско С.Г., Литвинов В.П. // Органическая химия в XX в.: (Тез. докл.). М., Звенигород, 2000. С. 57.
1003*b*. *Кривоколыско С.Г., Русанов Э.Б., Литвинов В.П.* // Химия гетероцикл. соединений. 2002. С. 1591.
1004. *Кривоколыско С.Г., Литвинов В.П.* // Хімія азотвмісних гетероциклів: (Тези доп. Міжнар. конф. “ХАГ 2000”). Харьків, 2000. С. 44.
1005. *Краузе А., Дубурс Г.* // XX Всерос. конф. по химии и технологии орган. соединений серы: (Тез. докл.). Казань, 1999. С. 161.
1006. *Shestopalov A.M., Bogomolova O.P., Rodinovskaja L.A.* et al. // Heteroatom Chem. 1993. Vol. 4. P. 593.
1007. *Кривоколыско С.Г., Дяченко В.Д., Литвинов В.П.* // Химия гетероцикл. соединений. 1998. С. 1425.
1008. *Кривоколыско С.Г., Дяченко В.Д., Литвинов В.П.* // Там же. 1999. С. 1370.
1009. *Кривоколыско С.Г., Дяченко В.Д., Нестеров В.Н., Литвинов В.П.* // Там же. 2001. С. 929.
1010. *Rozwadowska M.D., Sulima A.* // Tetrahedron. 2001. Vol. 57. P. 3499.
1011. *Padwa A., Zhang Z. J.* // Heterocycles 1994. Vol. 37. P. 441.
1012. *Padwa A., Harring S.R., Hertzog D.L., Nadler W.R.* // Synthesis. 1994. P. 993.
1013. *Sheehan S.M., Scott Beall L., Padwa A.* // Tetrahedron Lett. 1998. Vol. 39. P. 4761.
1014. *Heidelbaugh T.M., Liu Bing, Padwa A.* // Ibid. P. 4757.
1015. *Padwa A., Scott Beall L., Heidelbaugh T.M.* et al. // J. Org. Chem. 2000. Vol. 65. P. 2684.
1016. *Фролова Н.Г., Савин Е.Д., Недељкин В.И.* // Актуальные тенденции в органическом синтезе на пороге новой эры: (Тез. докл. Второй Междунар. конф. молодых ученых). СПб., 1999. С. 190; РЖХим. 03.01–19Ж.213.
1017. *Романов Н.Н., Лазарева О.В.* // Химия гетероцикл. соединений. 1990. С. 1406.
1018. *Романов Н.Н., Лазарева О.В., Воловенко Ю.М.* // Там же. С. 1276.

1019*a*. *Збруев А.И., Чебанов В.А., Андрющенко А.Ю., Десенко С.М.* // Сучасні питання матеріалознавства: (Тези доп. Всеукр. конф. молодих вчених та науковців). Харьків, 2003. С. 47; *b*. *Збруев А.И., Андрющенко А.Ю., Чебанов В.А., Шишкина С.В.* // II Всеукр. конф. молодих вчених з актуальних питань хімії: (Тези доп.). Дніпропетровск, 2004. С. 6.
1020. *Barton D.H.R., Liu W.* // Tetrahedron Lett. 1997. Vol. 38. P. 2435.
1021. *Борисов А.В., Сладкова Т.В., Борисова Г.Н.* и др. // Органический синтез и комбинаторная химия: (Тез. докл. Междунар. науч. конф.). М.; Звенигород, 1999. П-127. С. 152.
1022. *Борисов А.В., Гончарова Т.В., Османов В.К.* и др. // Химия гетероцикл. соединений. 2002. С. 1304.
1023. *Гусейнов Ф.И., Юдина Н.А., Хайруллин Р.А., Москва В. В.* // Химия и применение фосфор-, сера-, и кремнийорганических соединений: Сб. науч. тр. по материалам симпоз. "Петербургские встречи-98". СПб., 1998. С. 82; РЖХим. 1999. 4 Ж 255.
1024. *Erian A.W., Araki V.F., Aziz S.I., Sherif S.M.* // Monatsh. Chem. 1999. Bd. 130. S. 661.
1025. *Mahmoud F.F., Mohamed N.R., Sherif S.M., Erian A.W.* // Phosphorus, Sulfur, Silicon, Relat. Elem. 2000. Vol. 167. P. 133.
1026. *Erian A.W., El-Sayed Issac Y.A., Sherif S.M., Mahmoud F.F.* // J. Chem. Soc. Perkin Trans. Part I. 2000. P. 3686.
1027. *Erian A.W., Hassanien A.Z.A.B., Mohamed N.R.* // Phosphorus, Sulfur, Silicon, Relat. Elem. 1999. Vol. 155. P. 147.
1028. *Capps N.K., Davies G. M., Loakes D., Joung D.V.* // Tetrahedron. 1992. Vol. 48. P. 10149.
1029. *Бабаев Е.В., Рыбаков В.Б., Орлова И.А.* и др. // Изв. РАН. Сер. хим. 2004. С. 170.
1030*a*. *Babaev E.V., Bush A.A., Orlova I.A.* et al. // Tetrahedron Lett. 1999. Vol. 40. P. 7553; *b*. *Бабаев Е.В., Орлова И.А., Цисевич А.А.* и др. // Органический синтез и комбинаторная химия: (Тез. докл. Междунар. науч. конф.). М., Звенигород. 1999. П-13.
1031. *Menendez J.C., Söllhuber M.M.* // Heterocycles. 1990. Vol. 31. P. 2065.
1032. *Соколов В.В., Потехин А.А., Овчинникова И.В.* и др. // Журн. орган. химии. 1994. Т. 30. С. 546.
1033. *Соколов В.В., Салфетникова Ю.Н., Потехин А.А.* // Там же. 1996. Т. 32. С. 870.
1034. *Elnagdi M.H., Elmoghayar M.R.H., Elghandour A.H.H., Sadek K.U.* // Sulfur Lett. 1989. Vol. 9, N 3. P. 109.
1035. *Elnagdi M.H., Elmoghayar M.R.H., Elghandour A.H.H., Sadek K.U.* // Coll. Czechosl. Chem. Commun. 1990. Vol. 55. P. 745.
1036. *Abdel-Latif F. F., Mohammed Y. S., Abdel-Ghani H.* et al. // Phosphorus, Sulfur, Silicon, Relat. Elem. 1993. Vol. 78. P. 251.
1037. *Roth A., Görlitzer K.* // Arch. Pharm. 1993. Vol. 326. P. 642.
1038. *Goerlitzer K., Roth A.* // Pharmazie. 1995. Vol. 50. P. 729.
1039. *Caballero E., Puebla P., Medarde M.* et al. // Tetrahedron Lett. 1998. Vol. 39. P. 455.
1040. *Berges D.A., Fan J., Devinck S.* et al. // Tetrahedron. 1999. Vol. 55. P. 6759.
1041. *Ke-Qing Ling, Xian-Yang Chen, Hoong-Kun Fun* et al. // J. Chem. Soc. Perkin Trans. Part I. 1998. P. 4147.
1042. *Rozwadowska M.D., Sulima A.* // Pol. J. Chem. 2001. Vol. 75. P. 1847.
1043. *Немазаный А.Г., Воловенко Ю.М., Силаева Т.А.* и др. // Химия гетероцикл. соединений. 1992. С. 86.
1044. *Ke-Qing Ling, Hu Cai, Jia-Hai Ye, Jian-Hua Xu.* Tetrahedron. 1999. Vol. 55. P. 1707.
1045. *Al-Thebeiti M.S.* // Farmaco. 2000. Vol. 55. P. 109.
1046. *Mohareb R.M., Al-Omran F.A., Ho J.Z.* // Monatsh. Chem. 2002. Bd. 133. S. 1443.
1047. *Elkholy Y.M., Elassar A.A.* // Egypt. J. Chem. 1995. Vol. 38. P. 67; Chem. Abstr. 1996. Vol. 125. 10736.
1048. Пат. 5079255 США; РЖХим. 1993. 10 О 101 П.
1049. *Hedge S.G., Mahoney M.D.* // J. Agr. Food Chem. 1993. Vol. 41. P. 2131; Chem. Abstr. 1994. Vol. 120. 48012.

1050. *Khan M.H., Haque R., Safi Nizamuddin A.* // Ind. J. Chem. B. 1998. Vol. 37. P. 1069.
1051. Пат. 1000946 Европа; Chem. Abstr. 2000. Vol. 132. 334457.
1052. *Singh B., Bacon E.R., Robinson S.* et al. // J. Med. Chem. 1994. Vol. 37. P. 248.
1053. *Singh B., Bacon E.R., Lesher G.Y.* et al. // Ibid. 1995. Vol. 38. P. 2546.
1054. Пат. 3533331 Германия; Chem. Abstr. 1987. Vol. 107. 7185.
1055. *El-Desoky E.I., Aboul-Fetouh S., Metwally M.A.* // J. Chem. Technol. Biotechnol. 1996. Vol. 67. P. 153; РЖХим. 1997. 17 Ж 224.
1056. *Gewald K., Rehwald M., Gruner M.* // Liebigs Ann. Chem. 1993. P. 457.
1057. *Спіцин М.В., Кочканян Р.О., Котенко О.М.* // XVII Укр. конф. з органічної хімії: (Тези доп.). Харьків, 1995. Ч. 2. С. 477.
1058. *Спицын Н. В., Кочканян Р.О.* // Журн. орган. химии. 1997. Т. 33. С. 634.
1059. Пат. 285982 ГДР; РЖХим. 1992. 1 Н 107 П.
1060. *Mohareb R.M., Wardakhan W.W., El-Ablac F. Z.* // J. Chem. Res. (S). 1994. N 4. P. 126.
1061. *Mohareb R.M., Shams H.Z., Elkholy Y.M.* // Phosphorus, Sulfur, Silicon, Relat. Elem. 1992. Vol. 70. P. 317.
1062. *Ренский М.А., Зябрев В.С., Драч Б.С.* // Журн. общ. химии. 2002. Т. 72. С. 1931.
1063. *Flaig R., Hartmann H.* // Monatsh. Chem. 1997. Bd. 128. S. 1051.
1064. *Комариця Й.Д., Чабан І.Г.* // XVI Укр. конф. з органічної хімії: (Тези доп.). Тернопіль, 1992. С. 162.
1065. *Комариця Й.Д., Чабан І.Г., Герман В.М.* // Фармацевт. журн. 1992. № 4. С. 39.
1066. *Ismail N.A., Khalifa F.A., Fekry R.M., Adel Azim Y.N.* // Phosphorus, Sulfur, Silicon, Relat. Elem. 1992. Vol. 66. P. 29.
1067. *Al-Ahmadi A.A., El-Zohry M.F.* // Ibid. 1994. Vol. 97. P. 35.
1068. *Al-Ahmadi A.A.* // Ibid. 1997. Vol. 122. P. 121.
1069*a*. *Smith K., Anderson D., Matthews I.* // Sulfur Lett. 1995. Vol. 18. P. 79. *b*. *El-Hiti G. A.* // Monatsh. Chem. 2003. Bd. 134. S. 837.
1070. *Smith K., Anderson D., Matthews I.* // J. Org. Chem. 1996. Vol. 61. P. 662.
1071. *Singh B., Pennock P.O., Lesher G.Y.* et al. // Heterocycles. 1993. Vol. 36. P. 133.
1072. *Uchikawa O., Aono T.* // J. Heterocycl. Chem. 1994. Vol. 31. P. 1545.
1073. *Білокінь Я.В., Коваленко С.М., Білокінь В.Ф., Черних В.П.* // Віcн. фармації. 1999. № 1. С. 6.
1074. *Cristau H.-J., Perraud-Darcy A., Ribeill Y.* // Heteroatom Chem. 1992. Vol. 3. P. 415.
1075. *Tsuruoka A., Kaku Y., Kakinuma H.* et al. // Chem. Pharm. Bull. 1998. Vol. 46. P. 623.
1076. Пат. 5200407 США; РЖХим. 1994. 16 О 79 П.
1077. *Uchikawa O., Fukatsu K., Suno M.* et al. // Chem. Pharm. Bull. 1996. Vol. 44. P. 2070; РЖХим. 1997. 14 О 90.
1078. *Pardasani R.T., Pardasani P., Muktawat S.* et al. // Phosphorus, Sulfur, Silicon, Relat. Elem. 1998. Vol. 142. P. 221.
1079. Пат. 5496816 США; Chem. Abstr. 1996. Vol. 125. 10478.
1080. Пат. 19618970 Германия; Chem. Abstr. 1998. Vol. 128. 347603.
1081. *Alvarez-Ibarra C., Fernandez-Granda R., Quiroga M.L.* et al. // J. Med. Chem. 1997. Vol. 40. P. 668.
1082. Пат. 5153201 США; РЖХим. 1994. 7 О 76 П.
1083. *Hanna M.A., Khodeir M.N., Mashaly M.A., El-Shafei H.M.* // J. Chem. Technol. Biotechnol. 1994. Vol. 60. P. 257; Chem. Abstr. 1994. Vol. 121. 108731.
1084. *Uchikawa O., Fukatsu K., Aono T.* // J. Heterocycl. Chem. 1994. Vol. 31. P. 877.
1085. *Giorgi G., Salvini L., Ponticelli F.* // Ibid. 2000. Vol. 37. P. 421.
1086. *Castro A., Martinez A.* // Ibid. 1999. Vol. 36. P. 991.
1087. *Соловьева Н.П., Анисимова О.С., Переслени Е.М.* и др. // Химия гетероцикл. соединений. 1993. С. 1125.
1088. *Соловьева Н.П., Анисимова О.С., Переслени Е.М.* и др. // Там же. С. 1133.
1089*a*. *Prasad V.S.R., Sambaiah T., Reddy K.K.* // Ind. J. Chem. B. 1991. Vol. 30. P. 517. *b*. *Prasad V.S.R., Sambaiah T., Reddy K.K.* // Synth. Commun. 1990. Vol. 20. P. 1983.

1090. *Viscardi P., Savarino P., Barni E.* et al. // J. Heterocycl. Chem. 1992. Vol. 29. P. 835.
1091. Пат. 5623074 США; РЖХим. 1998. 22 О 124 П.
1092. Пат. 5077406 США; РЖХим. 1993. 8 О 89 П.
1093. Пат. 6440992 США; РЖХим. 03.09–19 О.137 П.
1094. Пат. 6110929 США; РЖХим. 01.15–19 О.157 П.
1095. Пат. 6323200 США; РЖХим. 02.24–19 О.286 П.
1096. Пат. 197019 Венгрия; РЖХим. 1993. 8 О 90 П.
1097. WO 9703077 PCT; Chem. Abstr. 1997. Vol. 126. 199572.
1098. *Hu X.E., Kim N.K., Grinius L.* et al. // Synthesis. 2003. P. 1732.
1099. *Amborgi V., Grandolini G., Perioli L., Rossi C.* // Ibid. 1992. P. 656.
1100. *Couture A., Grandclaudon P., Ionescu D., Ivan L.* // Phosphorus, Sulfur, Silicon, Relat. Elem. 1995. Vol. 101. P. 173.
1101. *Haginoya N., Komoriya S., Osanai K.* et al. // Heterocycles. 2004. Vol. 63. P. 1555.
1102. *Barkoczy J., Szabo E., Reiter J.* // J. Heterocycl. Chem. 1993. Vol. 30. P. 1019.
1103. *Zheng W., Nikulin V.I., Konkar A.A.* et al. // J. Med. Chem. 1999. Vol. 42. P. 2287.
1104. WO 9916752 PCT; Chem. Abstr. 1999. Vol. 130. 252352.
1105. WO 9207849 PCT; Chem. Abstr. 1992. Vol. 117. 191834.
1106. Заявка 1076058 ЕПВ; РЖХим. 01.15–19 О.189 П.
1107. Пат. 4324580 Германия; Chem. Abstr. 1995. Vol. 123. 198769.
1108. *Habermann J., Ley S.V., Scicinski J.J.* et al. // J. Chem. Soc. Perkin Trans. Part I. 1999. P. 2425.
1109. Пат. 283144 ГДР; Chem. Abstr. 1991. Vol. 114. 207251.
1110. *Smith K., Lindsay C.M., Morris I.K.* et al. // Sulfur Lett. 1994. Vol. 17. P. 197.
1111. *Eunsook Ma.* Molecules (free online journal). 2003. Vol. 8. P. 678. http://www.mdpi.net/molecules/.
1112. *Гулякевич О.В., Михальчук А.Л.* // Журн. орган. химии. 1995. Т. 31. С. 302.
1113. *Гулякевич О.В., Михальчук А.Л.* // Химия гетероцикл. соединений. 1995. С. 715.
1114. *Гулякевич О.В., Михальчук А.Л.* // Докл. РАН. 1995. Т. 345. С. 776.
1115. *Гулякевич О.В., Михальчук А.Л.* // Изв. РАН. Сер. хим. 1995. С. 2059.
1116. *Gulyakevich O.V., Mikhal'chuk A.L.* // Mendeleev Commun. 1997. C. 72.
1117. *Гулякевич О.В., Михальчук А.Л.* // Химия и биологическая активность синтетических и природных соединений. Азотистые гетероциклы и алкалоиды: (Материалы Первой Междунар. конф."Химия и биологическая активность азотистых гетероциклов и алкалоидов"). М., 2001. Т. 2. С. 387.
1118. *Ахрем А.А., Гулякевич О.В., Михальчук А. Л.* // Там же. Т. 1. С. 31.
1119. *El-Saghier A.M.M.* // Phosphorus, Sulfur, Silicon, Relat. Elem. 2002. Vol. 177. P. 1213.
1120. *Kassab R.R.* // Al-Azhar Bull. Sci. 1997. Vol. 8. P. 1; Chem. Abstr. 1999. Vol. 130. 110187.
1121. *Arcadi A., Attanasi O.A., Guidi B.* et al. // Chem. Lett. 1999. Vol. 28. P. 59.
1122. *Herrero M.T., Tellitu I., Hernandez S.* et al. // ARKIVOC (free online journal): 2002. Vol. 31. Avail. URL http://www.arkat-usa.org/ark/journal/2002/MManas/MM-338/MM-338C31. pdf, (v).
1123*a*. Пат. 5393756 США; РЖХим. 1996. 11 О 112 П; *b*. Пат. 5225418 США; Chem. Abstr. 1993. Vol. 119. 225946.
1124. *Miller W.H., Pinto D.J.P., McHugh R.J., Jr.* et al. // Bioorg. Med. Chem. Lett. 1994. Vol. 4. P. 843; Chem. Abstr. 1994. Vol. 121. 9217.
1125. *Davis R.C., Grinter T. J., Leaver D.* et al. // J. Chem. Soc. Perkin Trans. Part I. 1990. P. 2881.
1126. *Wojciechowski K., Makosza M.* // Synthesis. 1992. P. 571.
1127. *Consonni R., Croce P.D., Ferraccioli R., La Rosa C.* // J. Chem. Soc. Perkin Trans. Part I. 1996. P. 1809.
1128. *Abramovitch R.A., Shinkai I., Mavunkel B.J.* et al. // Tetrahedron. 1996. Vol. 52. P. 3339.
1129. *Chimichi S., Giomi D., Tedeshi P.* // Synth. Commun. 1993. Vol. 23. P. 73.

1130. *Wright S.W., Petraitis J.J., Abelman M.M.* et al. // J. Med. Chem. 1994. Vol. 37. P. 3071.
1131. А. с. 1235185 СССР; Бюл. изобрет. 1995. 28; РЖХим. 1996. 7 О 92 П.
1132. *Пароникян Е.Г., Норавян А.С., Джагацпанян И.А.* и др. // Хим.-фарм. журн. 2002. Т. 36, № 9. С. 8.
1133. *Gil M.J., Zabalza J.M., Navarro J.* et al. // Pestic. Sci. 1997. Vol. 49. P. 148; РЖХим. 1998. 9 О 419.
1134. *Malinka W., Sieklucka-Dziuba M., Rajtar G.* et al. // Pharmazie. 2000. Vol. 55. P. 416.
1135. Пат. 5071848 США; РЖХим. 1993. 7 О 102 П.
1136. *Malinka W., Ryng S., Sieklucka-Dziuba M.* et al. // Farmaco. 1998. Vol. 53. P. 504.
1137. Пат. 5889034 США; РЖХим. 00.06–19 О.134 П.
1138. *Terauchi H., Tanitame A., Tada K., Nishikawa Y.* // Heterocycles. 1996. Vol. 43. P. 1719.
1139. Пат. 01287089 Япония; Chem. Abstr. 1991. Vol. 114. 228895.
1140. Пат. 4874760 США; РЖХим. 1991. 13 О 127 П.
1141. Пат. 572259 Европа; Chem. Abstr. 1994. Vol. 121. 57343.
1142. Пат. 04198185 Япония; Chem. Abstr. 1992. Vol. 117. 212491.
1143*a*. Заявка 2243692 Япония; РЖХим. 1993. 5 О 117 П; *b*. Пат. 03209367 Япония; Chem. Abstr. 1992. Vol. 116. 20959. *c*. Заявка 19652219 Германия; РЖХим. 1999. 21 О 63 П.
1144. Пат. 02178290 Япония; Chem. Abstr. 1991. Vol. 114. 6495.
1145. Заявка 2645862 Франция; РЖХим. 1991. 22 О 70 П.
1146. Заявка 2174784 Япония; РЖХим. 1991. 15 О 88 П.
1147. Заявка 1-265092 Япония; РЖХим. 1991. 5 О 133 П.
1148. Заявка 1-193275 Япония; РЖХим. 1991. 1 О 101 П.
1149. *Wright S.W., Corbett R.L.* // Org. Prep. Proc. Intern. 1993. Vol. 25. P. 247.
1150*a*. Пат. 133725 ПНР; РЖХим. 1987. 4 О 155 П; *b*. Пат. 133953 ПНР; РЖХим. 1987. 10 О 132 П; *c*. *Ahmed G.A.* // J. Ind. Chem. Soc. 1996. Vol. 73. P. 141; РЖХим. 1997. 14 Ж 191.
1151. *Martinez-Merino V., Gil M.J., Gonzalez A.* et al. // Heterocycles. 1994. Vol. 38. P. 333.
1152. *Martinez-Merino V., Gil M.J., Zabalza J.M., Gonzalez A.* // Ibid. 1995. Vol. 41. P. 2737.
1153. *Chiyoda T., Iida K., Takatori T., Kajiwara M.* // Synlett. 2000. P. 1427.
1154. Wright S.W., Abelman M.A., Bostrom L. L., Corbett R. L. // Tetrahedron Lett. 1992. Vol. 33. P. 153.
1155. Пат. 5043181 США; РЖХим. 1993. 12 Н 77 П.
1156. *Borgna P., Pregnolato M., Invernizzi A.G., Mellerio G.* // J. Heterocycl. Chem. 1993. Vol. 30. P. 1079.
1157. *Jong Hee Choi, Eun Bok Choi, Chwang Siek Pak* // Synlett. 2003. P. 166.
1158. *Chu D.T.W.* // J. Heterocycl. Chem. 1990. Vol. 27. P. 839.
1159. *Chu D.T.W., Clairborne A.K.* // Ibid. 1990. Vol. 27. P. 1191.
1160. *Martinez-Merino V., Garcia J. I., Mayoral J. A.* et al. // Tetrahedron. 1996. Vol. 52. P. 8947.
1161. *Richardson T.O., Neale N., Carwell N.* // J. Heterocycl. Chem. 1995. Vol. 32. P. 359.
1162. *Malinka W.* // Acta Pol. Pharm. 1991. Vol. 48. P. 19; Chem. Abstr. 1993. Vol. 118. 80890.
1163. Пат. 5574028 США; РЖХим. 1999. 8 О 279 П.
1164. *Pedersen H., Bräuner-Osborne H., Ball R.G.* et al. // Bioorg. Med. Chem. 1999. Vol. 7. P. 795; Chem. Abstr. 1999. Vol. 131. 228859.
1165. *Wrobel Z.* // Tetrahedron Lett. 2000. Vol. 41. P. 7365.
1166. *Wrobel Z.* // Tetrahedron. 2001. Vol. 57. 7899.
1167. *Wrobel Z.* // Synlett. 2001. P. 1415.
1168. *Wrobel Z.* // Tetrahedron Lett. 2001. Vol. 42. P. 5537.
1169. *Wrobel Z.* // Synlett. 2001. P. 1927.
1170. *Alo B.I., Familoni O.B., Marsais F., Queguiner G.* // J. Heterocycl. Chem. 1992. Vol. 29. P. 61.
1171. *Baggaley K.H., Jennings J.A., Tyrrell A.W.R.* // Ibid. 1982. Vol. 19. P. 1393.
1172*a*. *Шихалиев Х.С., Касаикина О.Т., Шмырева Ж.В.* // Изв. РАН. Сер. хим. 1989. P. 191; *b*. *Brown J.P.* // J. Chem. Soc. C. 1968. P. 1074.

1173. *Шихалиев Х.С., Пигарев В.В., Шмырев Ж.В.* и др. // Химия и хим. технология. 1998. Т. 41, № 2. С. 48.
1174*a*. *Медведева С.М.* // Тр. молодых ученых Воронеж. гос. ун-та. 2001. № 1. С. 84; РЖХим. 03.10–19Ж.249; *b*. *Медведева С.М., Шихалиев Х.С., Соловьев А.С.* // Всерос. симпоз. "Химия органических соединений кремния и серы": (Тез. докл.). Иркутск, 2001. С. 139; РЖХим. 03.02–19Ж.221.
1175. *Шихалиев Х.С., Медведева С.М., Пигарев В.В., Соловьев А.С.* // XX Всерос. конф. по химии и технологии орган. соединений серы: (Тез. докл.). Казань, 1999. С. 98.
1176. *Шихалиев Х.С., Медведева С.М., Пигарев В.В.* и др. // Журн. общ. химии. 2000. Т. 70. С. 484.
1177. *Шихалиев Х.С., Пигарев В.В., Соловьев А.С., Шаталов Г.В* // Изв. вузов. Химия и хим. технология. 2000. Т. 43. С. 93.
1178. *Шихалиев Х.С., Лещева Е.В., Медведева С.М.* // Химия гетероцикл. соединений. 2002. С. 852.
1179. *Шихалиев Х.С., Шмырева Ж.В., Медведева С.М., Пешков М.Д.* // Изв. вузов. Химия и хим. технология. 2000. Т. 43. С. 135.
1180. *Шихалиев Х.С., Медведева С.М., Ермолова Г.И., Шаталов Г.В.* // Химия гетероцикл. соединений. 1999. С. 656.
1181. *Медведева С.М., Шихалиев Х.С., Соловьев А.С.* // XX Всерос. конф. по химии и технологии органических соединений серы: (Тез. докл.). Казань, 1999. С. 53.
1182. *Медведева С.М., Шихалиев Х.С., Ермолова Г.И.* и др. // Химия гетероцикл. соединений. 2000. С. 1056.
1183. *Медведева С.М.*: Дис. ... канд. хим. наук. Саратов, 2000.
1184. *Шихалиев Х.С., Медведева С.М., Пигарев В. В., Соловьев А.С.* // Стратегия и тактика органического синтеза: (Тез. докл. III Всерос. симпоз. по орган. химии). Ярославль, 2001. С. 116.
1185. Пат. 5171743 США; РЖХим. 1994. 6 О 73 П.
1186. *Сипягин А.М., Алиев З.Г.* // Химия гетероцикл. соединений. 1993. С. 1207.
1187. *Сипягин А.М., Алиев З.Г.* // Там же. 1994. С. 1278.
1188. *Сипягин А. М., Пальцун С.В., Пиюк А.В.* и др. // Журн. орган. химии. 1993. Т. 29. С. 1872.
1189. *Сипягин А.М., Ефремов И.В.* // Химия гетероцикл. соединений. 1996. С. 1088.
1190. *Сипягин А.М., Колчанов В.В., Алиев З.Г.* и др. // Там же. 1998. С. 330.
1191. *Сипягин А.М., Колчанов В.В., Лебедев А.Т., Караханова Н.К.* // Там же. 1997. С. 1510.
1192. *Maslankiewicz A., Skrzypek L.* // Pol. J. Chem. 1992. Vol. 66. P. 1597.
1193. *Maslankiewicz A., Skrzypek L.* // Ibid. P. 1825.
1194. Заявка 3193786 Япония; РЖХим. 1994. 6 О 95 П.
1195. Пат. 508348 Европа; Chem. Abstr. 1993. Vol. 118. 38955.
1196. Пат. 854146 Европа; Chem. Abstr. 1998. Vol. 129. 148983.
1197*a*. Заявка 2678935 Франция; РЖХим. 1994. 4 Н 77 П; *b*. Заявка 2662696 Франция; РЖХим. 1992. 20 О 35 П.
1198. *Kakehi A., Ito S., Hashimoto Y.* // Bull. Chem. Soc. Jap. 1996. Vol. 69. P. 1769.
1199. *Zayed S.E.* // Phosphorus, Sulfur, Silicon, Relat. Elem. 1996. Vol. 116. P. 29; РЖХим. 1997. 20 Ж 253.
1200. *Quiroga J., Insuasty B., Hernandez P.* et al. // Europ. J. Org. Chem. 1998. P. 1201.
1201. *Bast K., Behrens M., Durst T.* et al. // Ibid. P. 379.
1202. *Huisgen R., Temme R.* // Ibid. P. 387.
1203. *Temme R., Huisgen R.* // J. Heterocycl. Chem. 1998. Vol. 35. P. 643.
1204. *Temme R., Polborn K., Huisgen R.* // Tetrahedron. 1998. Vol. 54. P. 9849.
1205. *Bohrisch J., Pätzel M., Grubert L., Liebscher J.* // Phosphorus, Sulfur, Silicon, Relat. Elem. 1993. Vol. 84. P. 253.
1206. *Castro A., Martinez A.* // Heterocycles. 1994. Vol. 38. P. 1737.

1207. *Martinez A., Castro A., Fonseka I.* et al. // Ibid. 1996. Vol. 43. P. 2657.
1208. *L'abbe G., Meervelt L. van, Emmers S. et al.* // J. Heterocycl. Chem. 1992. Vol. 29. P. 1765.
1209. *Mignani S., Gueremy C., Malleron J.L.* et al. // Heterocycles. 1992. Vol. 34. P. 907.
1210. Пат. 690061 Европа; Chem. Abstr. 1996. Vol. 124. 232468.
1211. Заявка 2751172 Франция; РЖХим. 1999. 23 О 467 П.
1212. *Reddy D.B., Reddy A.S.S., Padmavathi V.* // Phosphorus, Sulfur, Silicon, Relat. Elem. 1997. Vol. 122. P. 143.
1213. *Reddy D.B., Reddy A.S.S., Padmavathi V.* // Ind. J. Chem. B. 1999. Vol. 38. P. 141.
1214. *Tarasov E.V., Morzherin Yu.Yu., Toppet S.* et al. // J. Chem. Res. (S). 1997. P. 396; J. Chem. Res. (M). 1997. P. 2472.
1215*a*. *Князев В.Н., Дрозд В.Н.* // Журн. орган. химии. 1995. Т. 31. С. 121; *b. Laufer D.A., Al-Fahran E.* // J. Org. Chem. 1991. Vol. 56. P. 891.
1216. *Maslankiewicz A., Skrzypek L., Niedbala A.* // Pol. J. Chem. 1996. Vol. 70. P. 54; Chem. Abstr. 1996. Vol. 125. 10976.
1217. Пат. 5130432 США; РЖХим. 1993. 20 О 64 П.
1218. *Potts K.T., Nye S.A., Smith K.A.* // J. Org. Chem. 1992. Vol. 57. P. 3895.
1219. *Ohkata K., Yamamoto K., Ohsugi M.* et al. // Heterocycles. 1994. Vol. 38. P. 1707.
1220. Пат. 07242660 Япония; Chem. Abstr. 1996. Vol. 124. 86817.
1221. WO 9849172 PCT; Chem. Abstr. 1998. Vol. 129. 330719.
1222. Пат. 5935969 США; РЖХим. 00.14–19 О.97 П.
1223. *Primofiore G., Marini A.M., Da Settimo F.* et al. // J. Heterocycl. Chem. 2003. Vol. 40. P. 783.
1224. *Ferrarini P.L., Mori C., Badawneh M.* et al. // Europ. J. Med. Chem. 2000. Vol. 35. P. 815.
1225. *Weglinski Z.* // Pr. nauk. Akad. ekon. im. Oskara Langego Wroclawiu. 1994. N 675. S. 63; Chem. Abstr. 1995. Vol. 123. 256563.
1226. *Varvaresou A., Tsotinis A., Siatra-Papastaikouidi Th., Calogeropoulou T.* // J. Heterocycl. Chem. 1996. Vol. 33. P. 831.
1227*a*. *Oliva A., Ellis M., Fiocchi L.* et al. // Ibid. 2000. Vol. 37. P. 47; *b. Krapcho A.P., Haydar S.N.* // Ibid. 2001. Vol. 38. P. 1153.
1228. *Hamel P., Girard M., Tsou N.N.* // Ibid. 1999. Vol. 36. P. 643.
1229. *Da Settimo A., Marini A.M., Primofiore G.* et al. // Ibid. 2000. Vol. 37. P. 379.
1230*a*. *Dunn A.D., Norrie R.* // Ztschr. Chem. 1990. Bd. 30. S. 245; РЖХим. 1991. 2 Ж 254; *b. McCombie S.W., Lin Sue-Ing, Tagat J.R.* // Heterocycles. 1993. Vol. 35. P. 93.
1231. *Лукьянов Б.С., Ниворожкин А.Л., Иванов Н.Б.* и др. // Химия гетероцикл. соединений. 1991. С. 857.
1232. *Prabhuswamy B., Ambekar S.Y.* // Synth. Commun. 1999. Vol. 29. P. 3477.
1233. *Quintela J.M., Peinador C.* // Tetrahedron. 1996. Vol. 52. P. 10497.
1234. *Гюльбудагян Л.В., Алексанян И.Л., Аветисян А.А.* // Хим. журн. Армении. 1994. Т. 47, № 1/3. С. 46.
1235. *Barsy M.A., Abd El Latif F.M., Ahmed S.M., El-Maghraby M.A.* // Phosphorus, Sulfur, Silicon, Relat. Elem. 2000. Vol. 165. P. 1; РЖХим. 01.11–19Ж.198.
1236. *Fujiwara H., Okabayashi I.* // Heterocycles. 1993. Vol. 36. P. 1105; Chem. Abstr. 1993. Vol. 119. 271045.
1237. *Fujiwara H.* // Ibid. 1997. Vol. 45. P. 119; РЖХим. 1998. 2 Ж 227.
1238. WO 9637495 PCT; Chem. Abstr. 1997. Vol. 126. 89356.
1239. Пат. 5618813 США; РЖХим. 1998. 17 О 64 П.
1240. *Liu Yongjun, Liu Ying* // Yingyong Huaxue. 1995. Vol. 12. P. 116; Chem. Abstr. 1995. Vol. 123. 313814.
1241. Пат. 5428040 США; РЖХим. 1997. 7 О 87 П.
1242. Пат. 5874441 США; РЖХим. 1999. 24 О 160 П.
1243. *Varvaresou A., Tsotinis A., Papadaki-Valiraki A., Siatra-Papastaikoudi Th.* // Bioorg. Med. Chem. Lett. 1996. Vol. 6. P. 861; Chem. Abstr. 1996. Vol. 125. P. 33588.

1244. *Varvaresou A., Tsotinis A., Papadaki-Valiraki A., Siatra-Papastaikoudi Th.* // J. Heterocycl. Chem. 1996. Vol. 33. P. 917.
1245. Пат. 4424678 Германия; Chem. Abstr. 1996. Vol. 124. 261013.
1246*a*. WO 9931059 PCT; Chem. Abstr. 1999. Vol. 131. 44743. *b*. Пат. 6265417 США.
1247. *Hou J., Wang J., Jiang G., Li J.* // Chin. Chem. Lett. 1991. Vol. 2. P. 513; Chem. Abstr. 1992. Vol. 116. 235475.
1248. *Gao Y.J., Li F.J., Jiang R., Zhou S.C.* // Ibid. 1997. Vol. 8. P. 5; Chem. Abstr. 1997. Vol. 126. 264021.
1249. WO 9702267 PCT; Chem. Abstr. 1997. Vol. 126. 186082.
1250. *Шихалиев Х.С., Медведева С.М., Ермолова Г.И.* // Проблемы химии и химической технологии: (Тез. докл. IV Центр.-Черноземн. регион. конф.). Тамбов, 1996. С. 47; РЖХим. 1997. 24 Ж 236.
1251*a*. *Шихалиев Х.С., Медведева С.М., Ермолова Г.И.* // Карбонильные соединения в синтезе гетероциклов: (Тез. докл. VI Всерос. конф.). Саратов, 1996. С. 187. *b*. *Шихалиев Х.С., Медведева С.М., Ермолова Г.И., Шаталов Г.В.* // Органический синтез и комбинаторная химия: (Тез. докл. Междунар. науч. конф.). М.; Звенигород, 1999. П-169.
1252. *Majumdar K.C., Ghosh M., Jana M., Saha D.* // Tetrahedron Lett. 2002. Vol. 43. P. 2111.
1253. Пат. 6291454 США; РЖХим. 02.18–19 О.65 П.
1254. *Abu-Shanab F.A., Selim M.R., Wakefield B.J., Elnagdi M.H.* // Phosphorus, Sulfur, Silicon, Relat. Elem. 1997. Vol. 130. P. 175.
1255. *Edinger A., Lubberger H.* // J. prakt. Chem. 1896. Bd. 54. S. 340.
1256*a*. *Baranowska I., Karminski W.* // Roczn. chem. (Pol. J. Chem.). 1976. Vol. 50. P. 785; *b*. *Maslankiewicz A., Pluta K.* // Pol. J. Chem. 1980. Vol. 54. P. 33.
1257. *Maslankiewicz A.* // Ibid. 1985. Vol. 59. P. 511.
1258. *Link T., Oberjat M., Klar G.* // J. Chem. Res. (S). 1997. P. 435; J. Chem. Res. (M). 1997. P. 2601.
1259. *Pluta K.* // Phosphorus, Sulfur, Silicon, Relat. Elem. 1994. Vol. 92. P. 149.
1260. *Boryczka S., Maslankiewicz A., Wyszomirski M.* et al. // Rec. trav. chim. Pays-Bas. 1990. Vol. 109. P. 509.
1261. *Pluta K.* // J. Heterocycl. Chem. 1992. Vol. 29. P. 1599.
1262. *Boryczka S.* // Ibid. 1998. Vol. 35. P. 1461.
1263. *Boryczka S.* // Heterocycles. 2000. Vol. 53. P. 1905.
1264. *Boryczka S., Rudnik M., Maslankiewicz A.* // J. Heterocycl. Chem. 1996. Vol. 33. P. 145.
1265. *Boryczka S.* // Heterocycles. 1999. Vol. 51. P. 631.
1266. *Maslankiewicz A., Boryczka S.* // Rec. trav. chim. Pays-Bas. 1993. Vol. 112. P. 519.
1267. *Pluta K.* // 15th Intern. Symp. Org. Chem. Sulfur "ISOCS 15": (Abstr. Pap.). Caen, 1992. P. 199; РЖХим. 1993. 7 Ж 242.
1268. *Pluta K.* // J. Heterocycl. Chem. 1995. Vol. 32. P. 1245.
1269. *Nowak M., Pluta K., Szmielew M.* et al. // Heterocycles. 1999. Vol. 51. P. 1109.
1270. *Maslankiewicz A., Bebenek E.* // Pol. J. Chem. 1999. Vol. 73. P. 1783.
1271. *Boryczka S., Zieba A., Maslankiewicz A.* // 15th Intern. Symp. Org. Chem. Sulfur "ISOCS 15": (Abstr. Pap.). Caen, 1992. P. 198; РЖХим. 1993. 7 Ж 241.
1272. *Pluta K.* // Phosphorus, Sulfur, Silicon, Relat. Elem. 1996. Vol. 112. P. 57.
1273. *Pluta K.* // Heterocycles. 1999. Vol. 51. P. 2861.
1274. *Maslankiewicz M.J.* // Pol. J. Chem. 1993. Vol. 67. P. 245.
1275. *Maslankiewicz M.J.* // Ibid. 1994. Vol. 68. P. 2545.
1276. *Maslankiewicz M.J., Glowiak T.* // Heterocycles. 2003. Vol. 60. P. 1387.
1277. *Maslankiewicz A., Skrzypek L.* // Ibid. 1994. Vol. 38. P. 1317.
1278. *Maslankiewicz A., Zieba A.* // Ibid. 1992. Vol. 34. P. 247.
1279. *Maslankiewicz A., Zieba A.* // Pol. J. Chem. 1994. Vol. 68. P. 93.
1280. *Maslankiewicz A., Zieba A., Glowiak T.* // Rec. trav. chim. Pays-Bas. 1996. Vol. 115. P. 371.
1281. *Zieba A., Maslankiewicz A., Suwinska K.* // Europ J. Org. Chem. 2000. P. 2947.

1282. *Nowak M., Pluta K., Kloc C., Siegrist T.* // Heterocycles. 2003. Vol. 60. P. 2045.
1283. *Nowak M., Pluta K., Suwinska K.* // New J. Chem. 2002. Vol. 26. P. 1216.
1284. *Marti C., Irrure J., Alvarez-Larena A.* et al. // J. Org. Chem. 1994. Vol. 59. P. 6200.
1285. *Bueno B., Esteve B., Irrure J.* et al. // J. Chem. Soc. Perkin Trans. Part II. 1999. P. 1503.
1286. *Malinka W., Sieclucka-Dziuba M., Rajtar-Cynke G.* et al. // Farmaco. 1994. Vol. 49. P. 783.
1287. *Malinka W., Sieclucka-Dziuba M., Rajtar-Cynke G.* et al. // Ibid. 1995. Vol. 50. P. 29.
1288. Пат. 170371 Польша; Chem. Abstr. 1997. Vol. 126. 238384.
1289. Пат. 170394 Польша; Chem. Abstr. 1997. Vol. 126. 238385.
1290. *Malinka W., Deren A.* // Pol. J. Chem. 1992. Vol. 66. P. 1953.
1291. *Bakker W.I.I., Familoni O.B., Padfield J., Snieckus V.* // Synlett. 1997. P. 1079.
1292. *Familoni O.B.* // J. Pharm. Res. Develop. 1998. Vol. 3. P. 21; Chem. Abstr. 1999. Vol. 130. 311751.
1293. *Salgado A., Mann E., Sanchez-Sancho F., Herradon B.* // Heterocycles. 2003. Vol. 60. P. 57.
1294. *Fanghaenel E., Hucke A., Baumeister U., Hartung H.* // J. prakt. Chem./Chem. – Ztg. 1996. Bd. 338. S. 345.
1295. *Cecchetti V., Cruciani G., Filipponi E.* et al. // Bioorg. Med. Chem. 1997. Vol. 5. P. 1339.
1296. Пат. 09278780 Япония; Chem. Abstr. 1997. Vol. 127. 358857.
1297. WO 9740051 PCT; Chem. Abstr. 1998. Vol. 128. 3692.
1298. WO 9825926 PCT; Chem. Abstr. 1998. Vol. 129. 81728.
1299. Пат. 11130778 Япония; Chem. Abstr. 1999. Vol. 131. 44834.
1300. WO 9920632 PCT; Chem. Abstr. 1999. Vol. 130. 311794.
1301. Пат. 11005795 Япония; Chem. Abstr. 1999. Vol. 130. 139353.
1302. *Ito T., Ikemoto T., Isogami Y.* et al. // Org. Process Res. Develop. 2002. Vol. 6. P. 238.
1303. *Брицун В.Н., Есипенко А.Н., Лозинский М.О.* // Химия гетероцикл. соединений. 2002. С. 856.
1304. *Краузе А., Верхе Р., Дубурс Г.* // Там же. 1994. С. 139.
1305. *Attaby F.A.* // Arch. Pharm. Res. 1990. Vol. 13. P. 342.
1306. *Ismail N.A., Eldin S.M., Attaby F.A., Abo-Abdou M.B.A.* // Pak. J. Sci. Industr. Res. 1992. Vol. 35. P. 165; Chem. Abstr. 1993. Vol. 118. P. 233980.
1307. *Padwa A., Coats S.J., Hadjiarapoglou L.* // Heterocycles. 1994. Vol. 39. P. 219; 1995. Vol. 41. P. 1631.
1308. *Potts K.T., Rochanapruk T., Coats S. J.* et al. // J. Org. Chem. 1993. Vol. 58. P. 5040.
1309. *Potts K.T., Rochanapruk T., Padwa A.* et al. // Ibid. 1995. Vol. 60. P. 3795.
1310. *Padwa A., Coats S.J., Semones M.A.* // Tetrahedron. 1995. Vol. 51. P. 6651.
1311. *Padwa A., Coats S.J., Harring S.R.* et al. // Synthesis. 1995. P. 973.
1312. *Padwa A., Semones M.A.* // Tetrahedron Lett. 1996. Vol. 37. P. 335.
1313. *Kawamoto T., Tomimatsu K., Ikemoto T.* et al. // Ibid. 2000. Vol. 41. P. 3447.
1314. *Padwa A., Austin D.J., Precedo L., Zhi L.* // J. Org. Chem. 1993. Vol. 58. P. 1144.
1315. *Quintela J.M., Ojea V., Peinador C.* // 15th Intern. Symp. Org. Chem. Sulfur "ISOS 15": (Abstr. Pap.). Caen, 1992. P. 203; РЖХим. 1993. 7 Ж 300.
1316. *El-Desoky S.I., Kandeel E.M., Abd-El-Rahman A. H., Schmidt R.R.* // J. Heterocycl. Chem. 1999. Vol. 36. P. 153.
1317. *Capps N.K., Davies G.M., Loakes D.* et al. // J. Chem. Soc. Perkin Trans. Part I. 1991. P. 3077.
1318. *Davies G.M., McCabe R.W., Young D.W.* // Ibid. 1999. P. 3569.
1319. *Capps N.K., Davies G.M., McCabe R.W., Young D.W.* // Ibid. 1999. P. 3569.
1320. *Capps N.K., Davies G.M., Hichcock P.B.* // Ibid. 1992. P. 621.
1321. *Capps N.K., Davies G.M., Loakes D., Young D.W.* // Ibid. 2000. P. 4373.
1322. WO 9717970 PCT; Chem. Abstr. 1997. Vol. 127. 34230.
1323. Пат. 6133258 США; РЖХим., 01.17–19 О.124 П.
1324. *Пароникян Е.Г., Сираканян С.Н., Норавян А.С.* и др. // Хим.-фарм. журн. 1994. Т. 28, № 1. С. 20.

1325. *Пароникян Е.Г., Сираканян С.Н., Норавян А.С.* // Химия и биологическая активность синтетических и природных соединений. Азотистые гетероциклы и алкалоиды: (Материалы Первой Междунар. конф."Химия и биологическая активность азотистых гетероциклов и алкалоидов"). М., 2001. Т. 1. С. 462.
1326. *Комбаров Р.В., Юровская М.А.* // Химия гетероцикл. соединений. 2003. С. 410.
1327. *Cziaky Z., Korodi F.* // Heterocycles. 1993. Vol. 36. P. 2475.
1328. *Korodi F., Cziaky Z., Szabo Z.* // Ibid. 1992. Vol. 34. P. 1711.
1329. *Korodi F., Szabo Z., Cziaky Z.* // Heterocycl. Commun. 1995. Vol. 1. P. 195; Chem. Abstr. 1995. Vol. 123. 198715.
1330. *Korodi F., Szabo Z.* // Ibid. 1995. Vol. 1. P. 297; Chem. Abstr. 1995. Vol. 123. P. 285881.
1331. *Prabhuswamy B., Ambekar S.Y.* // Synth. Commun. 1999. Vol. 29. P. 3487.
1332. *Chimirri A., Monforte A.M., Monforte P.* et al. // Heterocycles. 2000. Vol. 53. P. 613.
1333. *Краузе А., Дубурс Г.* // Химия гетероцикл. соединений. 2001. С. 404.
1334*a*. *Korodi F., Jeko J., Szabo Z.* // J. Heterocycl. Chem. 1997. Vol. 34. P. 1275; *b. Szabo Z., Korodi F.* // Synth. Commun. 1990. Vol. 20. P. 2473.
1335. *Hermecz I.* // Adv. Heterocycl. Chem. 1998. Vol. 71. P. 145.
1336*a*. *Bartsch H., Margerl M.* // Sci. Pharm. 1995. Vol. 63. P. 255; *b. Bartsch H., Weber M.* // Ibid. 1997. Vol. 65. P. 66.
1337. *El-Subbagh H.I., Abadi A.H., Al-Khawad I.E., Al-Rashood K.A.* // Arch. Pharm. 1999. Vol. 332. P. 19.
1338*a*. WO 9943683 PCT; Chem. Abstr. 1999. Vol. 131. 184955; *b*. Пат. 6583138 США.
1339. *Weber M., Jäger W., Erker T.* // J. Heterocycl. Chem. 2003. Vol. 40. P. 851.
1340*a*. *Couture A., Deniau E., Grandclaudon P.* // Phosphorus, Sulfur, Silicon, Relat. Elem. 1992. Vol. 68. P. 91; *b. Miura M., Yoshida M., Hamana M.* // Heterocycles. 1993. Vol. 36. P. 1005.
1341a. *Левковская Л.Г., Мамаева И.Е., Серочкина А.А., Сафонова Т. С.* // Химия гетероцикл. соединений. 1993. С. 559; *b*. А.с. 638068 СССР; РЖХим. 1980. 15 О 122 П.
1342. *Bajji A.C., Nan'ya S., Butsugan Y.* // J. Heterocycl. Chem. 1993. Vol. 30. P. 361.
1343. *Zhao-Kui Wan, Snyder J. K.* // Tetrahedron Lett. 1998. Vol. 39. P. 2487.
1344. *Okoro U.C.* // Ind. J. Chem. B. 1991. Vol. 30. P. 18.
1345. *Gupta A., Prakash S., Prakash L.* // Ind. J. Heterocycl. Chem. 1994. Vol. 3. P. 261; Chem. Abstr. 1995. Vol. 122. 81260.
1346. *Gupta A., Prakash L.* // Ind. J. Chem. B. 1993. Vol. 32. P. 989.
1347. *Shukla S., Mishra A.K., Prakash L.* // Phosphorus, Sulfur, Silicon, Relat. Elem. 1996. Vol. 117. P. 111.
1348. *Ji-Wang Chern, Kuo-Rong Wu* // Heterocycles. 1995. Vol. 41. P. 461.
1349. Пат. 5446148 США; Chem. Abstr. 1996. Vol. 124. 29774.
1350. Заявка 4305080 ФРГ; РЖХим. 1995. 21 О 63 П.
1351. *Kutscher B., Dieter H.-R., Tromer H.-G.* et al. // Liebigs Ann. Chem. 1995. P. 591.
1352. *Srivastava N.M.* // Oriental J. Chem. 1996. Vol. 12. P. 305; РЖХим. 1998. 2 Ж 284.
1353. *Habermann J., Ley S.V., Scott J.S.* // J. Chem. Soc. Perkin Trans. Part I. 1998. P. 3127.
1354. *Pluta K.* // Phosphorus, Sulfur, Silicon, Relat. Elem. 1997. Vol. 126. P. 145.
1355. *Pluta K., Maslankiewicz A., Szmielew M.* // Ibid. 2000. Vol. 159. P. 79.
1356. *Grandolini G., Ambrogi V., Perioli L.* et al. // Farmaco. 1997. Vol. 52. P. 379.
1357. Пат. 618209 Европа; Chem. Abstr. 1995. Vol. 122. 290897.
1358. *Pirotte B., Podona T., Diouf O.* et al. // J. Med. Chem. 1998. Vol. 41. P. 2946.
1359. WO 9932495 PCT; Chem. Abstr. 1999. Vol. 131. 58858.
1360. *Pirotte B., Ouedraogo R., Tullio P. de* et al. // J. Med. Chem. 2000. Vol. 43. P. 1456.
1361. *Khelili S., Tullio P. de, Lebrun P.* et al. // Bioorg. Med. Chem. 1999. Vol. 7. P. 1513.
1362. *Pirotte B., Tullio P. de, Lebrun P.* et al. // J. Med. Chem. 1993. Vol. 36. P. 3211.
1363. *Tullio P. de, Pirotte B., Lebrun P.* et al. // Ibid. 1996. Vol. 39. P. 937.
1364. *Pirotte B., Antoine M.-H., Tullio P. de* et al. // Biochem. Pharmacol. 1994. Vol. 47. P. 1381.
1365. Заявка 2703051 Франция; РЖХим. 1996. 7 О 94 П.

1366. *Pirotte B., Tullio P. de, Neven P.* et al. // Bull. Soc. Chim. Belg. 1997. Vol. 106. P. 781.
1367. *Tullio P. de, Pirotte B., Neven P.* et al. // J. Pharm. and Pharmacol. 1997. Vol. 49. P. 463; РЖХим. 1998. 6 Ж 264.
1368. *Pirotte B., Tullio P. de, Podona T.* et al. // Europ J. Pharm. Sci. 1998. Vol. 7. P. 29.
1369. *Tullio P. de, Pirotte B., Dupont L.* et al. // Tetrahedron. 1995. Vol. 51. 3221.
1370. *Neill C. G., Preston P. N., Wightman R. H.* // Ibid. 1998. Vol. 54. P. 13645.
1371. *Fischer M., Troschütz R.* // Synthesis. 2003. P. 1603.
1372. *Tullio P. de, Pirotte B., Somers F.* et al. // Tetrahedron. 1998. Vol. 54. P. 4935; РЖХим. 1999. 8 Ж 262.
1373. *Campagna F., Carotti A., Casini G., Palluotto F.* // Farmaco. 1994. Vol. 49. P. 653; Chem. Abstr. 1995. Vol. 122. 81960.
1374. *Rahimizadeh M., Heravi M.M., Bakherad M., Abedinee A.* // J. Sci. Islamic Rep. Iran. 1998. Vol. 9. P. 163; РЖХим. 00.03–19Ж.366.
1375. *Ibrahim E.S., Badawi M.E., Abbasi M.M., Amen M.A.* // Egypt. J. Chem. 1994. Vol. 37. P. 191; Chem. Abstr. 1995. Vol. 123. 143824.
1376. *Михайлицын Ф.С., Серговская Н.Л., Уварова Н.А.* и др. // Мед. паразитология и паразитар. болезни. 1999. С. 49; РЖХим. 1999. 19 О 127.
1377. *Михайлицын Ф.С.* // Химия и биологическая активность синтетических и природных соединений. Азотистые гетероциклы и алкалоиды: (Материалы Первой Междунар. конф."Химия и биологическая активность азотистых гетероциклов и алкалоидов"). М., 2001. Т. 2. С. 422.
1378. *Доценко В.В., Кривокольско С.Г., Чернега А.Н., Литвинов В.П.* // Докл. РАН. 2003. Т. 389. С. 763.
1379. *Доценко В.В., Кривокольско С.Г., Верех Е.И.* и др. // Сучасні проблеми хімії: (Тези доп. IV Всеукр. конф. студентів та аспірантів). Киев, 2003. С. 130.
1380. *Da Mata M.L.E.N., Motherwell W.B., Ujjainwalla F.* // Tetrahedron Lett. 1997. Vol. 38. P. 137.
1381. *Werner L., Bischoff S., Weber M.* et al. // J. Heterocycl. Chem. 1995. Vol. 32. P. 249.
1382. *Hoh-Gyu Hahn, Kee Hyuk Chang, Wha Suk Lee, Ji Uk Yoo* // Ibid. 1996. Vol. 33. P. 2055.
1383. Заявка 19824232 Германия; РЖХим. 00.17–19 О.388 П.
1384. *Löwe W., Schmidt R.* // J. Heterocycl. Chem. 1995. Vol. 32. P. 271.
1385. *Boualam M., Willem R., Biesemans M.* et al. // Heteroatom Chem. 1991. Vol. 2. P. 447; РЖХим. 1993. 21 Ж 286.
1386. *Dodd J.H., Schwender C.F., Conley R.A.* et al. // Drug Des. Discovery. 1993. Vol. 10, N 1. P. 65; Chem. Abstr. 1994. Vol. 120. 298500.
1387. Пат. 6420383 США; РЖХим. 03.06–19 О.95 П.
1388. Пат. 6410553 США; РЖХим. 03.06–19 О.96 П.
1389. *Won-Hun Ham, Chang-Young Oh, Tae-Gyun Lim* et al. // Arch. Pharm. Res. 1995. Vol. 18. P. 366.
1390. Пат. 5686445 США; РЖХим. 1999. 14 О 98 П.
1391. Пат. 5877313 США; РЖХим. 00.04-19 О.116 П.
1392. Пат. 5075440 США; РЖХим. 1993. 10 О 104 П.
1393. Пат. 2024071 Канада; Chem. Abstr. 1991. Vol. 115. 208030.
1394. *Couture A., Grandclaudon P., Simion C.* // Phosphorus, Sulfur, Silicon, Relat. Elem. 1997. Vol. 122. P. 59.
1395. *Couture A., Deniau E., Grandclaudon P., Simion C.* / Synthesis. 1993. P. 1227.
1396. *Couture A., Deniau E., Grandclaudon P., Simion C.* // Ibid. 1996. P. 986.
1397. *Dölling W., Biedermann M., Hartung H.* // Europ. J. Org. Chem. 1998. P. 1237.
1398. *Jayashree A., Malleshwar D.* // Ind. J. Chem. B. 1993. Vol. 32. P. 1063.
1399. *Donati D., Ferrini S., Fusi S., Ponticelli F.* // Synthesis. 2003. P. 2518.
1400. *Da Mata M.L.E.N., Motherwell W.B., Ujjainwalla F.* // Tetrahedron Lett. 1997. Vol. 38. P. 141.

1401. *Torrini I., Zecchini G.P., Paradisi M.P., Scazzocchio F.* // Heterocycles. 1990. Vol. 31. P. 1687.
1402. Пат. 6410552 США; РЖХим. 03.06–19 О.97 П.
1403. Пат. 6476022 США; РЖХим. 03.10–19 О.150 П.
1404. *Fenk C., Conley R., Lindabery G.C.* et al. // J. Heterocycl. Chem. 1994. Vol. 31. P. 351.
1405. *Heissböck R., Kratzel M.* // Ibid. 1999. Vol. 36. P. 1295.
1406. *Ramana R.G., Srinivasa R.K.* // Ind. J. Pharm. Sci. 1991. Vol. 53. P. 37; РЖХим. 1994. 18 Ж 210.
1407. *Jayashree A., Malleshwar D.* // Org. Prep. Proc. Intern. 1993. Vol. 25. P. 659; Chem. Abstr. 194. Vol. 120. 245023.
1408. *Кузнецов А.И., Чан Нги, Хамидов А.Г.* // Карбонильные соединения в синтезе гетероциклов: (Тез. Докл. VI Всерос. конф.). Саратов, 1996. С. 83.
1409. *Фокин А.В., Коломиец А.Ф.* // Химия тииранов. М.: Наука, 1978.
1410. *Chou Chin-Hsing, Chio Shao-Jung, Liu Wei-Min* // Tetrahedron Lett. 2002. Vol. 43. P. 5285.
1411. *Takeshi H., Machida M.* // Heterocycles. 1996. Vol. 42. P. 117.
1412. *Kakemi K., Aoki N., Mikawa M.* et al. // Iakuhin Kenkyu. 1997. Vol. 28. P. 1; РЖХим. 1998. 21 О 372.
1413. WO 9414819 PCT; Chem. Abstr. 1995. Vol. 123. 143875.
1414. *Ozaki M., Segava J., Kitano M.* et al. // Biol. Pharm. Bull. 1996. Vol. 19. P. 1457; Chem. Abstr. 1997. Vol. 126. 29023.
1415. Пат. 465716 Европа; Chem. Abstr. 1992. Vol. 116. 235615.
1416. Пат. 5126337 США; РЖХим. 1994. 1 О 132 П.
1417. *Fujii T., Nishida N., Abiru Y.* et al. // Chem. Pharm. Bull. 1995. Vol. 43. P. 1872.
1418. Заявка 1230584 Япония; РЖХим. 1991. 3 О 103 П.
1419. WO 9206099 PCT; Chem. Abstr. 1992. Vol. 117. P. 131180.
1420*a*. Пат. 4882328 США; РЖХим. 1991. 2 О 97 П; *b*. Заявка 1230585 Япония; РЖХим. 1991. 4 О 114 П.
1421. *Segawa J., Kazuno K., Matsuoka M.* et al. // Chem. Pharm. Bull. 1995. Vol. 43. P. 1238.
1422*a*. Пат. 5086049 США; РЖХим. 1993. 9 О 116 П; *b*. Заявка 1294680 Япония; РЖХим. 1991. 9 О 87 П; *c*. Заявка 3218383 Япония; РЖХим. 1994. 6 О 94 П.
1423. WO 9325532 PCT; Chem. Abstr. 1994. Vol. 120. 270140.
1424. WO 9600217 PCT; Chem. Abstr. 1996. Vol. 124. 260863.
1425. *Matsuoka M., Segawa J., Amimoto I.* et al. // Heterocycles. 1999. Vol. 51. P. 2915.
1426. Пат. 05247059 Япония; Chem. Abstr. 1994. Vol. 120. 245063.
1427. Пат. 04253982 Япония; Chem. Abstr. 1993. Vol. 118. 101930.
1428. Пат. 0616677 Япония; Chem Abstr. 1994. Vol. 121. 108768.
1429. Пат. 04356491 Япония; Chem. Abstr. 1993. Vol. 119. 95504.
1430. Пат. 0570467 Япония; Chem. Abstr. 1993. Vol. 119. 139203.
1431. Пат. 0559067 Япония; Chem. Abstr. 1993. Vol. 119. 139204.
1432. Пат. 0616676 Япония; Chem. Abstr. 1994. Vol. 120. 270363.
1433. Пат. 0616678 Япония; Chem. Abstr. 1993. Vol. 120. 270364.
1434. WO 9404506 PCT; Chem. Abstr. 1994. Vol. 120. 323278.
1435. *Segawa J., Kazuno K., Matsuoka M.* et al. // Chem. Pharm. Bull. 1995. Vol. 43. P. 63.
1436. *Segawa J., Kitano M., Kazuno K.* et al. // J. Med. Chem. 1992. Vol. 35. P. 4627.
1437. *Rinehart K.L., Holt T.G., Fregeau N.L.* et al. // J. Org. Chem. 1990. Vol. 55. P. 4512.
1438. *Guan Y., Sakai R., Rinehart K.L., Wang A.H.L.* // J. Biomol. Struct. Dyn. 1993. Vol. 10. P. 793; Chem. Abstr. 1993. Vol. 119. 160608.
1439. *Sakai R., Jares-Erijman E.A., Manzanares I.* et al. // J. Amer. Chem. Soc. 1996. Vol. 118. P. 9017.
1440. *Corey E.J., Gin D.Y., Kania R.S.* // Ibid. P. 9202.
1441. *Endo A., Kann T., Fukuyama T.* // Synlett. 1999. P. 1103.
1442. Пат. 5478932 США; РЖХим. 1998. 17 О 195 П.

1443. Заявка 99105564/04 Россия; РЖХим. 02.02–19 О.114 П.
1444. Пат. 6124293 США; РЖХим. 01.16–19 О.153 П.
1445. *Jeediginta S., Krenisky J.M., Kerr R.G.* // Tetrahedron. 2000. Vol. 56. P. 3303.
1446*a*. *Radisky D.R., Radisky E.S., Barrows L.R.* et al. // J. Amer. Chem. Soc. 1993. Vol. 115. P. 1632; *b*. *Lill R.E., Major D.A., Blunt J.W.* et al. // J. Natur. Prod. 1995. Vol. 58. P. 306; РЖХим. 1997. 1 E 118.
1447*a*. Пат. 4874767 США; РЖХим. 1991. 6 О 222 П; *b*. *Perry N.B., Blunt J.W., Munro M.H.G.* et al. // J. Org. Chem. 1988. Vol. 53. P. 4127.
1448*a*. Заявка 1258679 Япония; РЖХим. 1992. 8 О 116 П; *b*. *Cheng J., Ohizumi Y., Walchli M.R.* et al. // J. Org. Chem. 1988. Vol. 53. P. 4621.
1449. *Kobayashi Y., Fukuyama T.* // J. Heterocycl. Chem. 1998. Vol. 35. P. 1043.
1450. *Takido T., Tamura S., Sato K.* et al. // Ibid. P. 437.
1451. *Cavalleri P., Clerici F., Erba E., Trimarco P.* // Chem. Ber. 1992. Bd. 125. S. 883.
1452. *Clerici F., Erba E.* // Gazz. Chim. Ital. 1992. Vol. 122. P. 425.
1453. *Kato H., Kobayashi T., Horie K.* et al. // J. Chem. Soc. Perkin Trans. Part I. 1993. P. 1055.
1454. *Avalos M., Babiano R., Cabanillas A.* et al. // J. Chem. Soc. Chem. Commun. 1995. P. 2213.
1455. *Avalos M., Babiano R., Cabanillas A.* et al. // J. Org. Chem. 1996. Vol. 61. P. 3738.
1456. *Kappe C.O., Peters K., Peters E.* – M. // Ibid. 1997. Vol. 62. P. 3109.
1457. *Padwa A., Kinder F.R., Zhi L.* // Synlett. 1991. P. 287.
1458. *Padwa A., Kinder F.R., Nadler W.R., Zhi L.* // Heterocycles. 1994. Vol. 35. P. 367.
1459. *Hertzog D.L., Nadler W.R., Zhang Z.J., Padwa A.* // Tetrahedron Lett. 1992. Vol. 33. P. 5877.
1460. *Kakehi A., Ito S., Fujita S.* // Bull. Chem. Soc. Jap. 1995. Vol. 68. P. 1473.
1461. Пат. 07247290 Япония; Chem. Abstr. 1996. Vol. 124. 146132.
1462. *Kakehi A., Ito S., Ishida F., Tominaga Y.* // Heterocycles. 1995. Vol. 41. P. 2657.
1463. *Kakehi A., Ito S., Ishida F., Tominaga Y.* // J. Org. Chem. 1997. Vol. 62. P. 7788.
1464. Пат. 5175284 США; Chem. Abstr. 1993. Vol. 118. 191717.
1465. Пат. 5334591 США; РЖХим. 1996. 1 О 72 П.
1466. *Henninger J., Polborn K., Mayr H.* // J. Org. Chem. 2000. Vol. 65. P. 3569.
1467. *Paquette L.A.* // Synlett. 2001. P. 1.
1468. *Schloss J.D., Leit S.M., Paquette L.A.* // J. Org. Chem. 2000. Vol. 65. P. 7119.
1469. *Paquette L.A., Leit S.M.* // J. Amer. Chem. Soc. 1999. Vol. 121. P. 8126
1470. *Oda K., Machida M., Kanaoka Y.* // Chem. Pharm. Bull. 1992. Vol. 40. P. 585.
1471. *Куроян Р.А.* // Успехи химии. 1991. Т. 60. С. 2633.
1472. *Дяченко А.Д.* Дис. ... канд. хим. наук. Харьков, 2003.
1473. *Дяченко В.Д., Кривокольско С.Г., Нестеров В.Н.* и др. // Изв. РАН. Сер. хим. 1996. С. 2535.
1474. *Дяченко В.Д., Кривокольско С.Г., Литвинов В.П.* // Химия гетероцикл. соединений. 1997. С. 1533.
1475. *Дяченко В.Д., Митрошин А.Е., Литвинов В.П.* // Там же. 1996. С. 1235.
1476. *Дяченко А.Д., Дяченко В.Д., Десенко С.М.* // Укр. хим. журн. 2003. Т. 69, № 6. С. 115.
1477. *Gramain J. – C., Troin Y., Vallee-Goyet D.* // Tetrahedron. 1991. Vol. 47. P. 7301.
1478. *Дяченко В.Д., Литвинов В.П.* // Химия гетероцикл. соединений. 1998. С. 208.
1479. *Дяченко А.Д., Десенко С.М., Дяченко В.Д., Литвинов В.П.* // Там же. 2000. С. 554.
1480. *Witter D. J., Famiglietti S.J., Cambier J.C., Castelhano A.L.* // Bioorg. Med. Chem. Lett. 1998. Vol. 8. P. 3137.
1481. *Khalil E.M., Ojala W.H., Pradhan A.* et al. // J. Med. Chem. 1999. Vol. 42. P. 628.
1482. *Refouvelet B., Harraga S., Nicod L.* et al. // Chem. Pharm. Bull. 1994. Vol. 42. P. 1076.
1483*a*. *Tsukamoto S., Fujii M., Yasunaga T.* et al. // Ibid. 1995. Vol. 43. P. 842. *b*. Пат. 5041549 США; РЖХим. 1993. 2 О 47 П. *c*. Пат. 4940795 США; РЖХим. 1991. 23 О 38 П.
1484. Пат. 5382587 США; Chem. Abstr. 1995. Vol. 123. 55719.
1485. Заявка 2247183 Япония; РЖХим. 1993. 18 О 58 П.

1486. Заявка 429992 Япония; РЖХим. 1995. 22 О 77 П.
1487. Пат. 5407938 США; РЖХим. 1997. 5 О 76 П.
1488. *Nishi T., Ishibashi K., Takemoto T.* et al. // Bioorg. Med. Chem. Lett. 2000. Vol. 10. P. 1665.
1489. WO 9854191 PCT; Chem. Abstr. 1999. Vol. 130. 38388.
1490. Пат. 10273489 Япония; Chem. Abstr. 1998. Vol. 129. 343481.
1491. WO 9928307 PCT ; Chem. Abstr. 1999. Vol. 131. 31947.
1492. *Kubota H., Kakefud A., Nagaoka H.* et al. // Chem. Pharm. Bull. 1998. Vol. 46. P. 242.
1493. Пат. 518805 Европа; Chem. Abstr. 1993. Vol. 119. 117118.
1494. WO 9325527 PCT; Chem. Abstr. 1994. Vol. 120. 270124.
1495. *Yoshikawa M., Murakami T., Wakao S.* et al. // Heterocycles. 1997. Vol. 45. P. 1815.
1496. *Bortolini O., Labianco A., Curcuruto O.* et al. // Rapid Commun. Mass. Spectrom. 1993. Vol. 7. P. 288; Chem. Abstr. 1993. Vol. 119. 72903.
1497. *Кузнецов А.И., Серова Т.* М., Азжеурова И. А. // Журн. орган. химии. 2003. Т. 39. С. 946.
1498. *Takechi H., Machida M., Kanaoka Y.* // Synthesis. 1992. P. 778.
1499. *Oda K., Ishioka T., Fukuzawa Y.* et al. // Heterocycles. 2000. Vol. 53. P. 2781.
1500. *Лаврова Л.Н., Курковская Л.Н., Яшунский В.Г.* // Химия гетероцикл. соединений. 1994. С. 991.
1501. *Walter H.* // Heterocycles. 1995. Vol. 41. P. 2427.
1502. *Somogyi L., Batta G., Tokes A.L.* // Liebigs Ann. Chem. 1992. P. 1209.
1503. *West F.G., Naidu B.N.* // J. Amer. Chem. Soc. 1994. Vol. 116. P. 8420.
1504. *Carbonnel S., Fayet C., Gelas J., Troin Y.* // Tetrahedron Lett. 2000. Vol. 41. P. 8293.
1505. *Carbonnel S., Troin Y.* // Heterocycles. 2002. Vol. 57. P. 1807.
1506. *Shimizu M., Arai A., Fujisawa T.* // Ibid. 2000. Vol. 52. P. 137.
1507. *Giri V.S., Sankar P.J.* // Synth. Commun. 1993. Vol., 23. P. 1795.
1508. *Fleming F.F., Funk L., Altundas R., Tu Y.* // J. Org. Chem. 2001. Vol. 66. P. 6502.
1509. *Михальчук А.Л., Гулякевич О.В., Ахрем А.А.* // Журн. орган. химии. 1992. Т. 28. С. 1771.
1510. *Гулякевич О.В., Михальчук А.Л., Ахрем А. А.* // Химия гетероцикл. соединений. 1995. С. 187.
1511. *Дрозд В.Н., Князев В.Н., Нам Н.Л.* и др. // Журн. орган. химии. 1993. Т. 29. С. 789.
1512. *Fleming F.F., Hussain Z., Weaver D., Norman R.E.* // J. Org. Chem. 1997. Vol. 62. P. 1305.
1513. *Forns P., Diez A., Rubiralta M.* // Ibid, 1996. Vol. 61. P. 7882.
1514. *Jung A., Koch O., Ries M., Schaumann E.* // Synlett. 2000. P. 92.
1515. *Chrzanowska M.* // J. Natur. Prod. 1995. Vol. 58. P. 401; Chem. Abstr. 1995. Vol. 123. 9740.
1516. *Литвинов В.П.* // Успехи химии. 2003. Т. 72. С. 75.
1517. *Ugi I., Domling A., Werner B.* // J. Heterocycl. Chem. 2000. Vol. 37. P. 647.
1518. *Tietze L.F., Beifuss U.* // Angew. Chem. Intern. Ed. Engl. 1993. Vol. 32. P. 131.
1519. *Tietze L.F.* // J. Heterocycl. Chem. 1990. Vol. 27. P. 47.
1520. *Tietze L. F.* // Chem. Rev. 1996. Vol. 96. P. 115.
1521. *Denmark S.E., Thorarensen A.* // Ibid. 1996. Vol. 96. P. 137.
1522. *Winkler J.D.* // Ibid. P. 167.
1523. *Ryu I., Sonada N., Curran D. P.* // Ibid. P. 177.
1524. *Parsons P.J., Penkett C.S., Shell A. J.* // Ibid. P. 195.
1525. *Wang K. K.* // Ibid. P. 207.
1526. *Padwa A., Wingarten M. D.* // Ibid. P. 223.
1527. Multicomponent reactions and combinatorial chemistry: (German-Polish Workshop), Tzesow, 1977 / Ed. Z. Hippe, I. Ugi. Munich, 1998.
1528. *Thompson L.A., Ellman J.A.* // Chem. Rev. 1996. Vol. 96. P. 555.
1529. *Osborne E.S., Ellington A.D.* // Ibid. 1997. Vol. 97. P. 349.
1530. *Breaker R.R.* // Ibid. P. 371.
1531. *Smith G.P., Petrenko V.* // Ibid. P. 391.

1532. *Lam K.S., Lebl M., Krchak V.* // Ibid. P. 411.
1533. *Nefzi A., Ostersh J.M., Houghten R.A.* // Ibid. P. 449.
1534. *Pirrung M.C.* // Ibid. P. 473.
1535. *Gravert D. J., Janda K.D.* // Ibid. P. 489.
1536. *Hantzch A.* // Liebigs Ann. Chem. 1882. Vol. 215. P. 72.
1537. *Stout D.M., Meyers A.I.* // Chem. Rev. 1982. Vol. 82. P. 223.
1538. *Gatterman L., Skita A.* // Berichte. 1916. Vol. 49. P. 494.
1539. *Guareschi I.* // Chem. Zbl. 1905. Bd. 11. S. 684.
1540. *Kon G.A.R., Thorpe J.F.* // J. Chem. Soc. 1919. Vol. 115. P. 686.
1541. *Doebner O.* // Berichte. 1984. Bd. 27. S. 352.
1542. *Ullmann F., Fetvadjan A.* // Ibid. 1903. Bd. 36. S. 1027.

ОГЛАВЛЕНИЕ

Научное издание

Литвинов Виктор Петрович
Доценко Виктор Викторович
Кривоколыско Сергей Геннадьевич

ХИМИЯ ТИЕНОПИРИДИНОВ И РОДСТВЕННЫХ СИСТЕМ

Утверждено к печати
Ученым советом
Института органической химии
им. Н.Д. Зелинского
Российской академии наук

Зав. редакцией *Н.А. Степанова*
Редактор *О.К. Молчан*
Художник *Ю.И. Духовская*
Художественный редактор *В.Ю. Яковлев*
Технический редактор *О.В. Аредова*
Корректоры *З.Д. Алексеева,*
Г.В. Дубовицкая, Т.А. Печко

Подписано к печати 21.10.2005
Формат $70 \times 100^{1}/_{16}$. Гарнитура Таймс
Печать офсетная
Усл.печ. л. 33,2. Усл.кр.-отт. 32,2. Уч.-изд. л. 25,4
Тираж 400 экз. Тип. зак. 4497

Издательство "Наука"
117997, Москва, Профсоюзная ул., 90

E-mail: secret@naukaran.ru
www.naukaran.ru

Отпечатано с готовых диапозитивов
в ГУП "Типография "Наука"
199034, Санкт-Петербург, 9 линия, 12

ISBN 5-02-033674-2

9 785020 336742